

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
MECÂNICA**

Rodrigo Acácio Paggi

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE
POLICAPROLACTONA/FÁRMACOS POR EXTRUSÃO
APLICÁVEIS NA REGENERAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS**

Florianópolis
2014

Rodrigo Acácio Paggi

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE
POLICAPROLACTONA/FÁRMACOS POR EXTRUSÃO
APLICÁVEIS NA REGENERAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS**

Tese submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Engenharia
Mecânica da Universidade Federal
de Santa Catarina para a obtenção
do Grau de Doutor em Engenharia
Mecânica.

Orientador: Prof. Gean Vitor
Salmoria, Dr. Ing.

Coorientador: Luiz Alberto Kanis,
Dr.

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Paggi, Rodrigo Acácio
Fabricação de dispositivos de policaprolactona/fármacos
por extrusão aplicáveis na regeneração de nervos
periféricos / Rodrigo Acácio Paggi ; orientador, Gean
Vitor Salmoria ; coorientador, Luiz Alberto Kanis. -
Florianópolis, SC, 2014.
250 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica.

Inclui referências

1. Engenharia Mecânica. 2. Extrusão. 3.
Policaprolactona. 4. Regeneração. 5. Nervos periféricos. I.
Salmoria, Gean Vitor. II. Kanis, Luiz Alberto. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Engenharia Mecânica. IV. Título.

Rodrigo Acácio Paggi

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE
POLICAPROLACTONA/FÁRMACOS POR EXTRUSÃO
APLICÁVEIS NA REGENERAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Doutor em Engenharia Mecânica”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica.

Florianópolis, 13 de junho de 2014.

Prof. Armando Albertazzi Gonçalves Jr., Dr. Eng. (UFSC) -
coordenador do POSMEC

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing.
Orientador

Prof. Luiz Alberto Kanis, Dr
Coorientador

Banca Examinadora:

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.
Ing. (UFSC)

Prof. Jonas de Carvalho, Dr. Ing.
(USP) - Relator.

Prof. Fernando Humel Lafratta
Dr. Eng. (UDESC)

Prof. Guilherme Mariz de
Oliveira Barra, Dr. Eng. (UFSC)

Prof. Carlos Rodrigo de Mello
Roesler, Dr. Eng. (UFSC)

Prof. Eduardo Alberto Fancello,
Dr.Sc. (UFSC)

BIOGRAFIA DO AUTOR

Rodrigo Acácio Paggi, 30, graduou-se em Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Santa Catarina (2007). Em 2008 concluiu seu mestrado pelo programa de pós-graduação em engenharia mecânica, área de fabricação, pela mesma universidade. Atualmente é professor do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), no campus Caçador. Possui 9 artigos publicados em periódicos indexados e 4 capítulos de livro.

Dedico esta tese a minha família (Ivo, Marly e Júnior) pela compreensão e auxílio em todos os momentos. À minha noiva Maria Cristina pela paciência e pelo tempo que deixei de estar com ela.

*"Não receie crescer devagar; só tenha medo de permanecer imóvel."
(Ditado chinês)*

AGRADECIMENTOS

A toda minha família, em especial a minha mãe Marly Angélica Paggi pelas palavras de conforto e inúmeras tentativas de tornar-me uma pessoa menos ansiosa.

A minha noiva e companheira de correções Maria Cristina Marinoski que, sempre com grandes e oportunas sugestões, contribuiu valiosamente para a padronização e apresentação deste trabalho.

A Universidade Federal de Santa Catarina e ao programa de pós-graduação em engenharia mecânica (POSMEC) pela oportunidade de ingresso desde a graduação até o doutorado.

Ao meu orientador Gean Vitor Salmoria, pela orientação, discussão dos resultados e compreensão pela realização deste trabalho em partes “à distância”.

Ao meu coorientador Luiz Alberto Kanis, pela valiosa ajuda no desenvolvimento e discussão dos ensaios relativos à parte “biológica” da tese.

Ao Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC) e a todos meus amigos e colegas de trabalho do câmpus Caçador pelo apoio e confiança sempre prestados durante todo o período.

Ao prof. Emerson Luis de Oliveira, pelo auxílio fundamental no projeto e fabricação dos componentes necessários a realização de meu estudo de caso.

Ao laboratório LCM e as técnicas Patrícia e Misleine pela grande agilidade sempre demonstrada para realização de análises de microscopia e difração de raios X.

Ao laboratório LCME por disponibilizar o uso de seu microscópio eletrônico de varredura e realização de análises químicas.

Ao aluno de iniciação científica Felipe Castro que participou intensamente no desenvolvimento do trabalho e ao doutorando e amigo de longa data Luiz Fernando Vieira (Fernandinho) pelas explicações impecáveis dos complexos fenômenos matemáticos que possivelmente envolvessem o trabalho.

A todos os demais colegas do laboratório Cimject, que mesmo não estando sempre em contato, pude contar sem qualquer ressalva.

Aos professores, técnicos e bolsistas do laboratório de biomecânica – LEBm, pela disponibilização de equipamentos e espaço físico para realização de ensaios.

Aos amigos Celia, Bolivar e Lais por cederem um inigualável sofá-cama em sua sala nas diversas vezes que precisei me deslocar de Caçador e ficar em Florianópolis para confecção de amostras, ensaios e tantos outros eventos. Agradecer também ao amigo Jeferson por disponibilizar uma excelente garagem em área nobre do estreito.

Ao CNPq e Capes pelo suporte financeiro durante o período em que dispunha de bolsa e no decorrer de todo trabalho.

A todos que contribuíram de uma forma ou de outra para que este trabalho se tornasse possível.

RESUMO

A regeneração de nervos do sistema nervoso periférico é uma característica intrínseca dos organismos vivos. Contudo, alguns eventos decorrentes geralmente de traumas ocasionam lesões de maior intensidade impedindo que o organismo por si só consiga restaurar sua estrutura original. Neste sentido surgem as técnicas cirúrgicas desenvolvidas para auxiliar estes eventos e uma das mais usuais consiste na tubulização. Por meio desta, um tubo de pequeno diâmetro é inserido no espaço vazio gerado entre os nervos rompidos e tem suas extremidades suturadas ao próprio nervo. O presente trabalho procurou inovar no sentido de avaliar com maior profundidade a fabricação de tubos em polímero bioreabsorvível policaprolactona (PCL) pela técnica de extrusão, com a incorporação de dois fármacos de comportamento térmico distinto, o antibiótico Sulfadiazina de Prata (SAg) e o antiinflamatório Ibuprofeno (IBP). Buscou-se uma melhor compreensão do processamento dos tubos por extrusão utilizando métodos estatísticos como ferramenta. As amostras foram construídas seguindo um projeto estatístico fatorial completo com 3 e 2 diferentes níveis, explorando a temperatura do polímero, velocidade da rosca e ainda o percentual de fármaco inserido à PCL. Este percentual foi de 15% em peso e as velocidades e temperaturas utilizadas foram respectivamente (17, 20 e 23 rpm) e (120, 130 e 140 °C). Para o sistema PCL/SAg foram obtidos tubos com boa densificação e superfícies pouco rugosas. Através da avaliação conjunta dos fatores experimentais e suas respostas nas análises, definiu-se para o sistema PCL/SAg, 20rpm/125 °C e 13 % de fármaco como melhor combinação de parâmetros de processo visando à aplicação pretendida. Para o sistema PCL/IBP foram obtidos tubos levemente mais espessos e com maior rugosidade. Como melhor combinação de parâmetros sugere-se: 17rpm/135 °C e 13% de fármaco. A produção de tubos a partir de material bioreabsorvível com fármacos por extrusão se mostrou viável para a aplicação na regeneração de nervos periféricos devido à estabilidade geométrica e reprodutibilidade alcançada.

Palavras-chave: Extrusão, Policaprolactona, Fármacos, Tubos, Regeneração, Nervos Periféricos

TITLE & ABSTRACT

DEVICE MANUFACTURING OF POLYCAPROLACTONE/DRUGS BY MELT EXTRUSION APPLIED ON PERIPHERAL NERVE REGENERATION

The regeneration of peripheral nerves is an intrinsic characteristic of living organisms. However, some events usually resulting from trauma cause more intense lesions, impeding the body to restore its original structure by itself. In this sense, surgical techniques developed to support these events came out and one of the most common is the tubing. Through this technique, a tube of a small diameter is inserted in the empty space generated between the injured nerve and has its ends sutured to the nerve itself. Since there are many types of polymeric tubes for this purpose commercially available, this study sought to innovate in order to assess in greater depth the manufacture of tubes made by bioresorbable polymer polycaprolactone (PCL) through the melting extrusion technique, with the incorporation of two distinct thermal behavior drugs, the antibiotic Silver Sulfadiazine (SAg) and anti-inflammatory Ibuprofen (IBP). We sought a better understanding of the tube processing by extrusion using statistical methods. Samples were constructed following a statistical full factorial design with 3 and 2 different levels, exploiting the temperature of the polymer, the screw speed and also the percentage of drug added to the PCL. The percentage was 15 % by weight and temperatures and speeds used respectively were (17, 20, and 23 rpm) and (120, 130 and 140 ° C). For PCL/SAg system tubes with good densification and slightly rough surfaces were obtained. Through the joint evaluation of the experimental factors and responses, 20rpm/125 °C and 13% of drug was defined as the best combination of process parameters aiming the intended application. For the PCL/IBP system, slightly thicker and higher roughness tubes were obtained. As a better combination it was suggest: 17rpm/135 °C and 13 % of drug. Manufacturing of bioresordable/drugs tubes showed feasible due to dimensional establiity and reproducibility achieved.

Keywords: Extrusion, Polycaprolactone, Drugs, Tubes, Regeneration, Peripheral Nerves

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Imagens de superfícies de polímeros biodegradáveis micro ranhurados para auxílio do crescimento axonal (HSU, 2007).	41
Figura 2 - Representação esquemática de um nervo periférico (CENTRALX, 2010).	47
Figura 3- Degeneração e regeneração após lesão do nervo periférico (Adaptado de ALLODI, 2012).	49
Figura 4 - Alongamento axonal e formação do cone (ALLODI, 2012).	50
Figura 5: Ilustração representando brotos de axônio e um cone de crescimento com seus principais componentes (adaptado de ZOCHODNE, 2008).	51
Figura 6- Problemas decorrentes da perda de especificidade na regeneração nervosa periférica (adaptado de ALLODI, 2012).	52
Figura 7 - Modelo de tubulização. As letras P e D referem-se a proximal e distal. PN consiste no nervo periférico e RN no nervo regenerado (adaptado de LOPES, 2010).	53
Figura 8 - Exemplo de dispositivo utilizado para tubulização de nervos rompidos (A) e destaque para sutura das extremidades no momento do implante (B). (HSU, 2013).	54
Figura 9- Exemplo de ranhuras de superfície (esquerda) e porosidade na seção transversal (direita) (NI, 2010). Sendo: grooves (ranhuras), thickness (espessura) e pores (poros).	55
Figura 10 - Representação esquemática de estruturas utilizadas em scaffolds neurais e sua composição desejada (GU, 2011).	57
Figura 11 - Imagem do guia de nervo fabricado em colágeno utilizado para reparação do nervo digital radial (HAUG, 2013).	58
Figura 12- Micrografia eletrônica de varredura do tubo anteriormente ao implante. Conduto (A), parede do tubo (B) e superfície externa (C) (OLIVEIRA, 2010).	58
Figura 13 - Microscopia eletrônica de varredura do tubo de PCL antes do implante (A), após 8 semanas (B) e após 12 semanas de implante (C) (OLIVEIRA, 2010).	59
Figura 14 - Imagem evidenciando o posicionamento das extremidades do nervo para posterior sutura e fechamento do tubo (PUENTE ALONSO, 2011).	60
Figura 15 - Retirada do tubo de silicone e evidência da completa regeneração do nervo (PUENTE ALONSO, 2011).	60

Figura 16- Imagem do dispositivo inserido na recuperação do nervo ciático. Em * tem-se o ponto proximal e em ** o ponto distal do nervo (DI SUMMA, 2011).	61
Figura 17- Imagens obtidas durante procedimento cirúrgico. Visualização do nervo ciático (sciatic nerve, A) e dispositivo tubular implantado (implanted conduit, B) (HSU, 2011).	62
Figura 18- Imagens obtidas através de ressonância magnética evidenciando a evolução da regeneração do nervo (regenerated nerve) e diâmetros de 1,8 e 2,8mm respectivamente (A e B) (HSU, 2011).	62
Figura 19- Implante in vivo de guias tubulares de PCL para reparos de 15mm (CHIONO, 2009).	63
Figura 20- Imagem de microscopia eletrônica de um guia extrudado de PCL fraturado transversalmente (CHIONO, 2009).	64
Figura 21- Representação da estrutura tubular utilizada para regeneração de nervo ciático de rato (AUTORIA PRÓPRIA).	65
Figura 22- Imagem de microscopia eletrônica evidenciando a secção transversal do tubo de quitosana destinado à regeneração de nervos (AO, 2011).	65
Figura 23 - Exemplos de aplicação de biomateriais (Adaptado de ROZIAK et. al, 1999).	67
Figura 24- Sequencia metabólica de bioreabsorção de poli(α -hidróxi ácidos) comuns como PLA e PGA (ALI, 1993).	68
Figura 25- Componentes bioreabsorvíveis (SIMÕES, 2007).	69
Figura 26 - Poli(α -hidróxi ácidos), polímeros sintéticos bioreabsorvíveis (MIDDLETON, 2000).	71
Figura 27- Estrutura química 3D da Poli(ϵ -caprolactona) (FLEMING, 2012).	72
Figura 28 - Exemplo de aplicações utilizando PCL em dispositivos biomédicos, como: a,b (nanoesferas), c –g (scaffolds microestruturados), h,i (válvulas cardíacas), d – u (scaffolds macroestruturados). (Adaptado de WOODRUFF, 2010).	72
Figura 29 - Modos de degradação dos polímeros biodegradáveis (adaptado de SMITH, 2005).	73
Figura 30 - Modelos de degradação para polímeros biodegradáveis: Erosão da superfície (a), degradação volumétrica (b) e degradação volumétrica com autocatálise (c) (Adaptado de WOODRUFF, 2010).	74
Figura 31 - Mecanismo de bioreabsorção da Policaprolactona (WOODRUFF, 2010).	75

Figura 32 - Gráfico ilustrativo referente a perda de massa e peso molecular de polímero como a PCL durante a degradação (Adaptado de WOODRUFF, 2010).	76
Figura 33 - Representação esquemática da fragmentação cristalina da PCL durante a degradação (adaptado de ALI, 1993).	77
Figura 34 - Tubos de PCL (a) e blenda (b) obtidos com a técnica de enrolamento de filmes (GUO, 2012).	77
Figura 35 - Secção transversal de tubo fabricado, evidenciando estrutura porosa (GUO, 2012).	78
Figura 36 - Filamentos de PCL obtidos pela técnica de Electrospun (HU et al, 2012).	79
Figura 37 - Método de obtenção dos tubos (Adapatado de HU, 2012).	79
Figura 38 - Ilustração esquemática da fabricação experimental de nanofibras alinhadas “electrospinning”, (adaptado de WANG, 2011).	80
Figura 39 - Condutos de PCL/colágeno obtidos pela técnica de electrospinning (LEE, 2012).	81
Figura 40 - Aplicação proposta para tubo formado por nanofibras (VALENCE, 2012).	81
Figura 41 - Proposta de estruturas para enxertos vasculares. Região interna mais densa (A) e região externa mais densa (B). (VALENCE, 2012).	82
Figura 42 - Representação de uma linha convencional para extrusão de tubos (GILES, 2005).	83
Figura 43 - Exemplo de configuração contendo 2 “patas de aranha” (GILES, 2005).	84
Figura 44 - Cabeçote de extrusão para tubos, onde: 1-matriz, 2-placa de quebra fluxo, 3-aquecimento, 4-porca de limpeza, 5-torpedo, 6-parafuso de fixação, 7-Mandril/entrada de ar (GILES, 2005). A seta indica o sentido do fluxo de material.	85
Figura 45: Mecanismo de fusão nas zonas de transição em equipamento monorosca (GILES, 2005).	87
Figura 46 - Comportamento de liberação de fármacos em sistemas de liberação controlada, prolongada e convencional (AULTON, 2005).	90
Figura 47 - Exemplo de sistema matriz insolúvel, onde ocorre a dissolução do fármaco e difusão gradual através das paredes (PEZZINI, 2007).	91
Figura 48 - Exemplo de matriz do tipo solúvel (hidrofílica), onde ocorre hidratação, intumescimento e formação de camada gelificada. O fármaco é liberado quando as camadas de material sofrem erosão (PEZZINI, 2007).	91
Figura 49 - Exemplo de sistema reservatório. Nesta verifica-se a penetração de água, dissolução do fármaco e difusão do mesmo através da membrana de revestimento (PEZZINI, 2007).	91

Figura 50 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de partículas de Sulfadiazina de Prata (ZEPON, 2011).	93
Figura 51 - Curvas de TGA e DrTGA para a Sulfadiazina de Prata (ZEPON, 2011).	93
Figura 52 - Micrografia do Ibuprofeno em pó utilizado no trabalho (CARDENUTO, 2013).	95
Figura 53 - Análise termogravimétrica exploratória do Ibuprofeno (VAZ, 2012).	95
Figura 54 - Difratograma de raios X da policaprolactona pura (AUTORIA PRÓPRIA).	97
Figura 55 - Curva de calorimetria diferencial de varredura para a policaprolactona em pellet (KLAUSS, 2010).	98
Figura 56 - Curva de perda de massa da PCL em função da temperatura (CHIONO et al, 2009).	98
Figura 57 - Estrutura química da Sulfadiazina de Prata (USP, 2007).	99
Figura 58 - Difratograma de raios X do antibiótico Sulfadiazina de Prata (AUTORIA PRÓPRIA).	100
Figura 59 - Estrutura química do Ibuprofeno (PUBCHEM, 2013).	101
Figura 60 - Difratograma de Raios X do antiinflamatório Ibuprofeno (AUTORIA PRÓPRIA).	101
Figura 61 - Solução planejada para obtenção dos tubos sem necessidade de resfriamento por água (AUTORIA PRÓPRIA).	103
Figura 62 - Equipamento disposto verticalmente adaptado para fabricação de tubos (AUTORIA PRÓPRIA).	104
Figura 63 - Detalhe do cabeçote de extrusão com a entrada de ar pressurizado (AUTORIA PRÓPRIA).	104
Figura 64 - Fluxograma apresentando as diferentes combinações de parâmetros de processamento avaliadas em cada ensaio para as três composições estudadas neste trabalho.	107
Figura 65 - Representações esquemáticas da solução encontrada para realização dos ensaios mecânicos nos tubos. A esquerda está apresentado o tubo na porção central e os insertos posicionados indicados pelas setas brancas. A direita está apresentada uma imagem contendo um tubo seccionado longitudinalmente (AUTORIA PRÓPRIA).	109
Figura 66: Imagem representativa do modo de deformação utilizado nos ensaios (esquerda), bem como a equação utilizada para o cálculo da força (direita).(TA INSTRUMENTS, 2013).	110
Figura 67 - Imagens da seção transversal de tubos obtidos a partir de diferentes composições. PCL pura (a), PCL/Sag (b) (AUTORIA PRÓPRIA).	114

Figura 68 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).	115
Figura 69 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL/SAg obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).	116
Figura 70 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL/SAg obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 1000X (AUTORIA PRÓPRIA).	118
Figura 71 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/SAg processada a 17 rpm/140 °C (AUTORIA PRÓPRIA).	119
Figura 72 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/SAg processada a 17 rpm/120 °C (AUTORIA PRÓPRIA).	119
Figura 73 - Análise química de partícula de Sulfadiazina de Prata identificando a ocorrência de prata nas inclusões verificadas na matriz polimérica (AUTORIA PRÓPRIA).	120
Figura 74 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em Policaprolactona (120 e 2000X): 17rpm/120°C (a e b), 23rpm/120°C (c e d), 20rpm/130°C (e e f), 17rpm/140°C (g e h) e 23rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).	121
Figura 75 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em PCL/SAg (120 e 2000X): 17 rpm/120°C (a e b), 23 rpm/120°C (c e d), 20 rpm/130°C (e e f), 17 rpm/140°C (g e h) e 23 rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).	123
Figura 76 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em Policaprolactona (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)	125
Figura 77 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em PCL/SAg (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)	127
Figura 78 - Difratoograma com réplica das amostras de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	129
Figura 79 - Difratoograma com réplica das amostras com fármaco (PCL/SAg) (AUTORIA PRÓPRIA).	129

Figura 80 - Difractograma comparativo entre as amostras de PCL 17 rpm/120°C (a), PCL 23 rpm/120°C (b), PCL 17 rpm/140°C (c), PCL 23 rpm/140°C (d) e PCL em pellet (e) (AUTORIA PRÓPRIA).	130
Figura 81 - Difractograma comparativo entre as amostras PCL/SAg 17 rpm/120°C (a), PCL/SAg 23 rpm/120°C (b), PCL/SAg 17 rpm/140°C (c) e PCL/SAg 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	132
Figura 82 - Lado esquerdo: monocristal normalmente observado para a PCL. Lado direito: cristal paralelogramo distorcido obtido através de experimentos utilizando filmes ultrafinos (SANANDAJI, 2013).	133
Figura 83 - Micrografias eletrônicas de transmissão revelando a formação de cristais hexagonais em diferentes tipos de PCL (SU, 2013).	133
Figura 84 - Difractograma representando a cristalização da PCL por fusão (topo), além de sete outras diferentes posições de cristalização induzidas para verificar o efeito em relação aos picos e seus deslocamentos (SANANDAJI, 2013).	135
Figura 85 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) de cristais irregulares a 20 °C (a), 35 °C (b), 45 °C (c) e 50 °C (d). As setas brancas indicam locais de início de fusão ao longo das extremidades do cristal, e as setas pretas indicam pequenas regiões onde ocorreram mudanças estruturais no centro dos cristais (SANANDAJI, 2013).	136
Figura 86 - Esquema de funcionamento da técnica de varredura infravermelha pela técnica ATR (PERKIN ELMER, 2005).	137
Figura 87 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/ 140 °C (c) e 23 rpm/140 °C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	138
Figura 88 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL/SAg fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c), 23 rpm/140 °C (d) e Sulfadiazina de Prata (e) (AUTORIA PRÓPRIA).	139
Figura 89 - Curva representativa retirada dos ensaios tensão X deformação. Na mesma estão destacados os pontos ou faixas de deformação das quais se extraíram o módulo de flexão e tensão (AUTORIA PRÓPRIA).	141
Figura 90 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão de amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	143
Figura 91 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão de amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).	143
Figura 92 - Variação linear dos fatores experimentais para o módulo de flexão (AUTORIA PRÓPRIA).	144

Figura 93 - Superfície de resposta referente à tensão a 15% de deformação das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	146
Figura 94 - Superfície de resposta referente à tensão a 15% de deformação das amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).	147
Figura 95 - Variação linear dos fatores experimentais para a tensão a 15% de deformação (AUTORIA PRÓPRIA).	147
Figura 96 - Curva representativa dos ensaios de fadiga indicando a posição onde o número de ciclos foi extraído para inserção na planilha do projeto fatorial (AUTORIA PRÓPRIA).	148
Figura 97 - Superfície de resposta referente ao comportamento sob fadiga das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	151
Figura 98 - Superfície de resposta referente ao comportamento sob fadiga das amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).	152
Figura 99 - Variação linear dos fatores para o ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).	152
Figura 100 - Modo de falha com trincas de superfície (CHARLES, 2010).	153
Figura 101 - Corpo de prova após ensaio de fadiga. Em destaque podem ser vistas as regiões esbranquiçadas (AUTORIA PRÓPRIA).	154
Figura 102 - Imagem de microscopia ótica indicando locais de surgimento de ranhuras após ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).	154
Figura 103 - Esquema de representação da resposta de um material viscoelástico quando submetido a uma oscilação forçada (CASSU, 2005).	156
Figura 104 - Exemplo de gráfico extraído de um ensaio dinâmico-mecânico, evidenciando as principais transições da PCL (AMILTON, 2013).	157
Figura 105 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	158
Figura 106 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17rpm/120°C (a), 23rpm/120°C (b), 17rpm/140°C (c) e 23rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	159
Figura 107 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	160
Figura 108 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL/SAg processadas em diferentes combinações de	

parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 162

Figura 109 - Sobreposição de curvas do módulo de perda (E'') para amostras tubulares de PCL/SAg processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 163

Figura 110 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL/SAg processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 164

Figura 111 - Equação correspondente ao ensaio de fluência e a correlação das variáveis com o modelo proposto por Maxwell-Voigt (CANEVAROLO, 2007). _____ 165

Figura 112 - Curva representativa da resposta de um material viscoelástico durante o ensaio de fluência (GOMES, 2009). _____ 166

Figura 113 - Perfis de deformações sucessivas para amostras de PCL e PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 167

Figura 114 - Imagens da seção transversal de tubos obtidos a partir de diferentes composições. PCL pura (a), PCL/IBP (b) (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 168

Figura 115 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d), 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 170

Figura 116 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL/IBP obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 171

Figura 117 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL/IBP obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d), 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 1000X (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 173

Figura 118 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/IBP processada a 17 rpm/120 °C (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 174

Figura 119 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/IBP processada a 23 rpm/120 °C (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 174

Figura 120 - Análise química da matriz de PCL (a) e fármaco Ibuprofeno (b). Partícula de fármaco tomada como alvo (c) (AUTORIA PRÓPRIA). _____ 175

Figura 121 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em Policaprolactona (120 e 2000X): 17rpm/120°C (a e b), 23rpm/120°C (c e d), _____

20rpm/130°C (e e f), 17rpm/140°C (g e h) e 23rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).	176
Figura 122 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em PCL/IBP (120 e 2000X): 17 rpm/120°C (a e b), 23 rpm/120°C (c e d), 20 rpm/130°C (e e f), 17 rpm/140°C (g e h) e 23 rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).	178
Figura 123 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em Policaprolactona (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)	180
Figura 124 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em PCL/IBP (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)	182
Figura 125 - Difractograma comparativo entre as amostras de PCL 17 rpm/120°C (a), PCL 23 rpm/120°C (b), PCL 17 rpm/140°C (c), PCL 23 rpm/140°C (d) e PCL em pellet (e) (AUTORIA PRÓPRIA).	183
Figura 126 - Difractograma comparativo entre as amostras de PCL/IBP 17 rpm/120°C (a), PCL/IBP 23 rpm/120°C (b), PCL/IBP 17 rpm/140°C (c) e PCL/IBP 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	185
Figura 127 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c) e 23 rpm/140 °C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	186
Figura 128 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL/IBP fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c), 23 rpm/140 °C (d) e Ibuprofeno (e) (AUTORIA PRÓPRIA).	188
Figura 129 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	190
Figura 130 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).	191
Figura 131 - Efeitos lineares das variáveis para o módulo de flexão (AUTORIA PRÓPRIA).	191
Figura 132 - Superfície de resposta referente à tensão em 15% de deformação das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	193
Figura 133 - Superfície de resposta referente à tensão em 15% de deformação das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).	194
Figura 134 - Efeitos lineares das variáveis para a tensão a 15% de deformação (AUTORIA PRÓPRIA).	194

Figura 135 - Superfície de resposta referente ao comportamento de fadiga das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).	197
Figura 136 - Superfície de resposta referente ao comportamento de fadiga das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).	197
Figura 137 - Variação linear dos fatores para o ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).	198
Figura 138 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/ 120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	200
Figura 139 - Sobreposição das curvas de módulo de perda para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/ 120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	201
Figura 140 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/ 140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	202
Figura 141 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	203
Figura 142 - Sobreposição de curvas do módulo de perda (E'') para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	204
Figura 143 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).	205
Figura 144 - Perfis de deformações sucessivas para amostras de PCL e PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).	207
Figura 145 - Gráfico contendo o percentual de liberação do Ibuprofeno em função do tempo para amostras fabricadas com diferentes combinações de parâmetros (AUTORIA PRÓPRIA).	209
Figura 146 - Espectros no infravermelho do Ibuprofeno comercial (a) e extraído da amostra após processamento (b) (AUTORIA PRÓPRIA).	212

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores e níveis experimentais utilizados no projeto fatorial completo.	106
Tabela 2 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL fabricada em diferentes combinações de parâmetros de processo.	131
Tabela 3 - Valores percentuais de cristalinidade para amostras com Sulfadiazina de Prata considerando apenas os picos característicos do polímero e suas alterações.	134
Tabela 4 - Valores de módulo de flexão obtidos para amostras fabricadas em PCL e PCL/SAg.	140
Tabela 5 - Análise de variância para o módulo de flexão.	142
Tabela 6 - Valores de tensão a 15% de deformação para corpos de prova fabricados em PCL e PCL/SAg.	144
Tabela 7 - Análise de variância para a tensão a 15% de deformação.	145
Tabela 8 - Lista de valores (média) da resistência a fadiga para corpos de prova em PCL e PCL/SAg.	149
Tabela 9 - Análise de variância para o comportamento sob fadiga.	150
Tabela 10 - Resumo dos resultados obtidos com a otimização global dos parâmetros para PCL/SAg.	155
Tabela 11 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E" para os diferentes parâmetros de processo utilizados.	159
Tabela 12 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL.	161
Tabela 13 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E" para os diferentes parâmetros de processo utilizados.	163
Tabela 14 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL/SAg.	164
Tabela 15 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL fabricada em diferentes combinações de parâmetros de processo.	184
Tabela 16 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL com Ibuprofeno fabricados em diferentes combinações de parâmetros de processo.	186
Tabela 17 - Valores médios referentes ao módulo de flexão para as amostras de PCL e PCL/IBP.	188
Tabela 18 - Análise de variância para o módulo de flexão.	189
Tabela 19 - Valores médios referentes a tensão a 15% de deformação para as amostras de PCL e PCL/IBP.	192
Tabela 20 - Análise de variância para a tensão a 15% de deformação.	192
Tabela 21 - Valores médios referentes à resistência a fadiga para as amostras de PCL e PCL/IBP.	195

Tabela 22 - Análise de variância para o comportamento sob fadiga.	196
Tabela 23 - Resumo dos resultados obtidos com a otimização global dos parâmetros para PCL/IBP.	199
Tabela 24 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E'' para os diferentes parâmetros de processo utilizados.	201
Tabela 25 - Comparativo dos valores de T_g correspondentes aos picos de $Tan\ Delta$ das amostras de PCL.	203
Tabela 26 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E'' para os diferentes parâmetros de processo utilizados.	205
Tabela 27 - Comparativo dos valores de T_g correspondentes aos picos de $Tan\ Delta$ das amostras de PCL/IBP.	206
Tabela 28 - Dados extraídos do ensaio de liberação do Ibuprofeno a partir de amostras tubulares fabricadas com diferentes combinações de parâmetros.	208

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PLGA	<i>poly(lactic-co-glycolic acid)</i>	Poli-ácido glicólico lático
PLA	<i>Poly(lactic acid)</i>	Poli-ácido lático
PGA	<i>Polyglycolic acid</i>	Poli-ácido glicólico
PCL	<i>Polycaprolactone</i>	Poli(ε-caprolactona)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	
P(LLA-CL)	<i>Poly(l-lactide-co-ε-caprolactone)</i>	Poli(ácido L-lático co-ε-caprolactona)
SNP	<i>Peripheral Nervous System</i>	Sistema Nervoso Periférico
SNC	<i>Central Nervous System</i>	Sistema Nervoso Central
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>	Fator de crescimento de nervos
MPa		Megapascal
PHB	<i>Polyhydroxybutyrate</i>	Poli-hidroxibutirato
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>	Cromatografia Líquida de Alta Performance
FF		Forma Farmacêutica
SAg	<i>Silver Sulfadiazine</i>	Sulfadiazina de Prata
IBP	<i>Ibuprofen</i>	Ibuprofeno
GPC	<i>Gel Permeation Chromatography</i>	Cromatografia de Permeação em Gel
DRX	<i>X – Ray Diffraction</i>	Difração de Raios X
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>	Calorimetria Diferencial de Varredura
TGA	<i>Thermogravimetric Analysis</i>	Análise Termogravimétrica
Rpm		Rotações por minuto
MEV	<i>Scanning Electronic Microscopy</i>	Microscopia Eletrônica de Varredura
FTIR	<i>Fourier Transformed Infrared</i>	Infra-vermelho por Transformada de Fourier
ATR	<i>Attenuated total reflection</i>	Reflexão Total Atenuada
DMA	<i>Dynamical Mechanical Analysis</i>	Análise Dinâmico-Mecânica
UV	<i>Ultraviolet</i>	Ultravioleta
EDS	<i>Energy Dispersive</i>	Espectroscopia de Energia

	<i>Spectroscopy</i>	Dispersiva
Gl	<i>Degree of Freedom</i>	Graus de Liberdade
Tan δ	<i>Loss Factor</i>	Tangente de Perda
E'	<i>Storage Modulus</i>	Módulo de Armazenamento
E''	<i>Loss Modulus</i>	Módulo de Perda
Tg	<i>Glass Transition</i>	Temperatura de Transição
	<i>Temperature</i>	Vítrea
Tm	<i>Melting Temperature</i>	Temperatura de Fusão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	39
1.1 OBJETIVO GERAL.....	45
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	47
2.1 REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO	47
2.1.1 <i>Composição e anatomia do nervo periférico</i>	47
2.1.2 <i>Lesão nervosa periférica e reparos</i>	48
2.2 POLÍMEROS BIOCAMPATÍVEIS, BIOABSORVÍVEIS E BIOREABSORVÍVEIS	66
2.3 BIOPOLÍMERO POLI(E-CAPROLACTONA)	71
2.3.1 <i>Biodegradabilidade da Poli(ε-caprolactona) e seu mecanismo</i> 72	
2.3.2 <i>Dispositivos tubulares bioreabsorvíveis de PCL</i>	77
2.4 EXTRUSÃO DE TUBOS E CONDIÇÕES DE PROCESSAMENTO	83
2.4.1 <i>Perfil de temperatura</i>	85
2.4.2 <i>Velocidade de rosca</i>	87
2.4.3 <i>Variáveis de processo e seus efeitos</i>	88
2.5 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	88
2.6 SULFADIAZINA DE PRATA E IBUPROFENO	92
3. MATERIAIS E MÉTODOS	97
3.1 MATERIAIS UTILIZADOS	97
3.1.1 <i>Policaprolactona (PCL)</i>	97
3.1.2 <i>Sulfadiazina de Prata (SAg)</i>	98
3.1.3 <i>Ibuprofeno (IBP)</i>	100
3.2 DESENVOLVIMENTO DA TÉCNICA E DEFINIÇÃO DOS LIMITES DE PROCESSAMENTO.....	102
3.2.1 <i>Adequação do equipamento para extrusão de fármacos e</i> <i>variáveis de processo</i>	102
3.2.2 <i>Definição das condições de processamento</i>	105
3.2.3 <i>Projeto estatístico</i>	106
3.3 MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	106
3.3.1 <i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	107
3.3.2 <i>Difração de Raios X (DRX)</i>	108
3.3.3 <i>Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)</i>	108
3.3.4 <i>Ensaio quase-estático de flexão</i>	108

3.3.5	<i>Ensaio de Fadiga</i>	110
3.3.6	<i>Ensaio dinâmico mecânico (DMA)</i>	110
3.3.7	<i>Comportamento sob fluência</i>	111
3.3.8	<i>Ensaio de liberação do Ibuprofeno</i>	111

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....113

4.1	FABRICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/SAG	113
4.1.1	<i>Análises de microscopia eletrônica de varredura</i>	113
4.1.2	<i>Caracterização através da técnica de difração de raios X</i>	128
4.1.3	<i>Caracterização através da técnica infravermelho com reflectância atenuada total (FTIR-ATR)</i>	136
4.1.4	<i>Avaliação mecânica dos tubos através dos ensaios de Tensão X Deformação</i>	139
4.1.5	<i>Comportamento dos tubos submetidos a ensaio de fadiga</i> .	148
4.1.6	<i>Otimização global de parâmetros considerando o material PCL/SAG e o projeto fatorial completo abrangendo os ensaios de módulo de flexão, tensão a 15% de deformação e resistência à fadiga</i>	154
4.1.7	<i>Avaliação do comportamento dinâmico-mecânico dos dispositivos tubulares</i>	155
4.1.8	<i>Comportamento sob fluência de amostras tubulares de PCL/SAG</i>	165
4.2	FABRICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/IBP	168
4.2.1	<i>Análises de microscopia eletrônica de varredura</i>	168
4.2.2	<i>Caracterização através da técnica de difração de raios X</i>	183
4.2.3	<i>Caracterização através da técnica infravermelho com reflectância atenuada total (FTIR-ATR)</i>	186
4.2.4	<i>Avaliação mecânica dos tubos através dos ensaios de Tensão X Deformação</i>	188
4.2.5	<i>Comportamento dos tubos submetidos a ensaio de fadiga</i> .	194
4.2.6	<i>Otimização global de parâmetros considerando o material PCL/IBP e o projeto fatorial completo abrangendo os ensaios de módulo de flexão, tensão a 15% de deformação e resistência à fadiga</i>	198
4.2.7	<i>Avaliação do comportamento dinâmico-mecânico dos dispositivos tubulares</i>	199
4.2.8	<i>Comportamento sob fluência de amostras tubulares de PCL/IBP</i>	206

4.2.9 *Estudo de liberação das amostras tubulares de PCL/IBP 207*

5.	CONCLUSÕES.....	215
5.1	PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DOS DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/SAG.....	215
5.2	PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DOS DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/IBP.....	216
5.3	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	218
6.	REFERÊNCIAS.....	219
7.	APÊNDICE A - DESENVOLVIMENTO DE TUBOS DE PCL E PCL/IBP COM RANHURAS GUIA PARA CRESCIMENTO CELULAR	237

1. INTRODUÇÃO

Os estudos a cerca do desenvolvimento de métodos e técnicas para regeneração de nervos rompidos, em especial do sistema nervoso periférico, tem ganhado destaque principalmente a partir do uso de polímeros com propriedades especiais que permitem não só sustentar o crescimento de nervos, mas também acelerar e/ou atenuar traumas oriundos deste evento. De maneira geral, as lesões nervosas do sistema nervoso periférico são oriundas de traumas como esmagamentos ou a transecção parcial e até mesmo completa do nervo. De acordo com (CUNHA et al, 2012) é sabido que o sistema nervoso periférico apresenta uma capacidade intrínseca de autorregeneração sem interferência cirúrgica, porém, esta notável característica apenas se mostrou eficaz quando a distância entre as extremidades rompidas é de até 5mm. Quando o trauma supera este limite faz-se necessário o emprego de algumas técnicas que auxiliem na recuperação do mesmo, dentre elas podemos citar o emprego de autoenxertos e próteses tubulares inertes ou bioabsorvíveis. Diversos autores, dentre eles (YAO, 2010; YUCEL, 2010 e RUNGE, 2010) são unânimes em citar as problemáticas do autoenxerto, ou seja, a retirada do nervo de um local e sua reposição no local lesionado. BELKAS (2004) e HSU (2013) elencaram também algumas desvantagens oriundas da utilização de tecidos biológicos como veias, artérias e músculos no processo de regeneração. Dentre as principais reações podem ser citadas: infiltração de tecido epitelial, fibrose, falta de controle em relação às propriedades mecânicas do dispositivo e ainda o maior risco de infecções. Além do trauma da cirurgia de transplante, o local doador perde suas funções nervosas e pode ainda não fornecer um nervo com tamanho e morfologia adequados ao local de inserção. Neste sentido propõe-se a utilização de suportes sintéticos para reparação. Estes são denominados guias para orientação de nervos, ou do inglês *nerve guidance conduits* (NGCs) e o procedimento conhecido com tubulização (ZHANG, 2012; WANG, 2011). A vantagem destes sistemas não está apenas na possibilidade de união entre distâncias superiores a 5 mm, mas principalmente na proteção e direcionamento das células de crescimento no interior dos tubos. Ainda, a tubulização previne a proliferação excessiva de células e a interferência com tecido epitelial que reduz a chance de ocorrência de neuromas (ADAMUS, 2012). Estes guias podem ser fabricados a partir de materiais inertes ao corpo humano, porém, estes apresentam a desvantagem de não serem absorvidos pelo mesmo, havendo a necessidade de uma segunda cirurgia para sua

retirada após a cura do trauma (CUNHA, 2011). Por outro lado, os avanços no desenvolvimento de materiais poliméricos e compósitos têm transferido grande interesse no estudo de guias suporte obtidos a partir de materiais bioreabsorvíveis pelo corpo humano, podendo os mesmos, além de suportarem o processo regenerativo e orientação axonal, se degradarem à medida que ocorre o crescimento do nervo. Ainda, por serem obtidos artificialmente permitem o emprego de formas, dimensões e porosidade desejadas. Alguns autores, dentre eles WISE (2011) e DIBAN et al (2013) apontam dois principais condutos clinicamente disponíveis fabricados a partir de polímeros sintéticos: o politereftalato de etileno (DACRON®) e o politetrafluoretileno expandido (Gore-Tex®). Estes, segundo os autores, apresentam desempenho satisfatório quando se necessitam condutos com maiores diâmetros, não respondendo bem quando são necessários dispositivos tubulares com diâmetros inferiores a 6 mm. Ainda, os mesmos, por não consistirem em material bioreabsorvível podem iniciar a formação de trombos, além de gerar uma resposta imune desfavorável que pode levar a uma inflamação crônica.

Outro fator desejável citado por autores da área, dentre eles BELKAS (2004); HSU et al (2007); ICHIARA (2008) e RAIMONDO (2011) consiste na utilização de um sistema de ranhuras longitudinais que se estendam pela parte interna do tubo e sejam responsáveis por auxiliar no direcionamento e crescimento dos axônios, tornando o processo mais eficaz uma vez que se reduz em grande parte o crescimento dos mesmos para direções sem interesse. HSU (2013) resumiu algumas características ideais para um guia de crescimento de nervos, dentre elas está o emprego de material biodegradável e com porosidade adequada, habilidade de liberar fatores de crescimento ou outras substâncias de interesse, afinidade, suporte e crescimento celular e um canal que imite a estrutura de um nervo. Reforçando esta necessidade, GU (2011) cita em suas perspectivas futuras a extrema utilidade de desenvolvimento de um sistema de liberação controlada utilizando polímeros biodegradáveis visando futuramente uma dosagem apropriada de fatores de crescimento. A Figura 1 apresenta superfícies ranhuradas de filmes obtidos através de um modelo construído por vazamento.

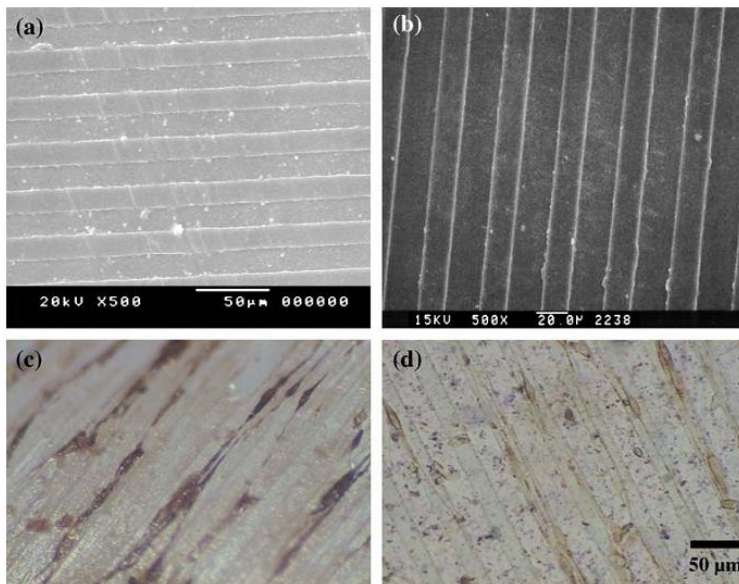


Figura 1- Imagens de superfícies de polímeros biodegradáveis micro ranhurados para auxílio do crescimento axonal (HSU, 2007).

Dentre os materiais poliméricos sintéticos mais promissores para substituição de autoenxertos, a classe dos poliésteres tem chamado especial atenção, dentre eles podemos destacar o PLGA (poli-ácido glicólico láctico), PLA (poli-ácido láctico) e seus isômeros (PLLA, PDLA), PGA (poli-ácido glicólico) e PCL poli(ϵ -caprolactona). Dentre estes, o PLA e a PCL apresentam um número muito maior de estudos e interesse devido aos mecanismos de degradação hidrolítica e enzimática, muito importante para componentes médicos que necessitam degradar-se sob ação dos fluidos corporais humanos (REZGUI, 2005). PIERUCCI (2007) avaliou o comportamento das células de Schwann que se proliferam após a lesão periférica e participam diretamente na fagocitose dos fragmentos de mielina e dos axônios, em matrizes tubulares de PLLA e PCL. De acordo com os resultados, a PCL apresenta melhores condições de proliferação e crescimento das extremidades nervosas se comparado ao PLLA. DOMINGOS (2013) avaliou a adesão e proliferação celular em *scaffolds* (estrutura suporte geralmente porosa, utilizada para ancoramento e crescimento de tecidos) tridimensionais fabricados em PCL e verificou uma colonização homogênea de osteoblastos. Suas propriedades mecânicas se mostram mais adequadas devido a maior flexibilidade e suporte a movimentos

cíclicos. Ainda, DA SILVA (2011) reforça o maior interesse pela PCL uma vez que a mesma é considerada um dos polímeros mais biocompatíveis de acordo com o FDA (*Food and Drug Administration*). A PCL foi citada também como bastante favorável para desenvolvimento de guias tubulares, devido às boas características de processamento, propriedades mecânicas, não-toxicidade, boa interação com outros polímeros e substâncias favorecendo a obtenção de blendas e compósitos (CHUNG, 2011). Nesse sentido WANG (2011) utilizou dispositivos tubulares a partir do copolímero poli(ácido L-lático co- ϵ -caprolactona) P(LLA-CL). Os mesmos foram empregados na reparação de defeitos com 10 mm de comprimento, criados propositalmente no nervo ciático de ratos. Todos os resultados se mostraram favoráveis à utilização do referido material.

A ocorrência de bibliografia vasta relativa à utilização de PCL para obtenção de sistemas de regeneração de nervos, bem como a introdução de diferentes substâncias que auxiliem este evento, apresenta um ponto que, apesar de essencial, não ganhou grande destaque dos pesquisadores. O método de fabricação destes dispositivos utilizados na regeneração de nervos concentra-se basicamente na obtenção de filmes poliméricos através da técnica de solubilização e evaporação de solvente ou deposição de filamentos sobre uma superfície, conhecida como *eletrospinning*. A primeira, de acordo com algumas pesquisas, proporcionou bons resultados e estudos muito proveitosos, dos quais podemos citar: utilização de PLGA avaliando a citocompatibilidade e propriedades mecânicas (ZHANG, 2012), compósitos de PCL-Polipirrol visando melhorar os estímulos nervosos durante o processo regenerativo (RUNGE, 2010) e utilização de fibras inseridas em canais guias atuando como plataforma para proliferação de células de Schwann e liberação controlada de fatores de crescimento aderidos à superfície (DALY, 2012; DAUD, 2012). Nestes trabalhos o método de obtenção se apresentou ainda bastante limitado em termos comerciais e de reprodutibilidade. Alguns inclusive obtinham os tubos através de posterior enrolamento e fixação das extremidades de filmes poliméricos (ADAMUS, 2012; YUCEL, 2012; YAO, 2010 e CHUNG, 2011). Em relação à técnica de *electrospinning*, muitos autores relataram a utilização desta para obtenção de produtos tubulares a partir da deposição seguida de enrolamento de filamentos extremamente finos de polímero. Estes produtos utilizando na grande maioria dos casos a policaprolactona, não se limitaram unicamente a utilização em regeneração de nervos, mas também na obtenção de enxertos vasculares de uso geral. Dentre os principais estão (LEE, 2012; VALENCE, 2012;

DIBAN, 2013; WISE, 2011 e THOMAS, 2001). Ainda, em revisão recentemente publicada, GRONAU (2012) cita diversas técnicas de obtenção de dispositivos poliméricos para o setor biomédico e todos eles consistem em técnicas laboratoriais na sua essência, com longo caminho até chegar a escalas de produção piloto e industrial.

É fato que o método clássico para obtenção de estruturas cilíndricas ocas com seção transversal constante é a técnica de extrusão. Assim, para aproximar e melhor avaliar os resultados obtidos através da obtenção de filmes se faz necessário um estudo mais aprimorado utilizando a técnica de extrusão e suas variáveis de processo, dentre elas a temperatura de processamento do material, velocidade da rosca que está ligada ao tempo de residência dentro do canhão, reprodução da geometria final, dentre outras. Poucos estudos têm avaliado o processamento da PCL por extrusão visando fins médicos. Dentre eles LABIB (2010), realizou misturas com o antibiótico ciprofloxacino visando tratamentos de otite media. Com este mesmo antibiótico, PUGA (2012) utilizou PCL e poloxamina para produzir dispositivos implantáveis que suportassem esta droga em tratamento de osteomielite. Ainda, BECHARA (2010) desenvolveu um método para extrusão de nanofios de PCL visando suporte e crescimento de células neurais. Um ponto interessante nos dois primeiros casos citados é a utilização de reômetros para obtenção do material. Processando a PCL por extrusão (REZGUI, 2005; LABIDI, 2010 e VILLMOW, 2010) avaliaram a fabricação de corpos de prova e propriedades mecânicas deste material, porém, sem preocupação com geometrias e modelos favoráveis a aplicações médicas, mostrando uma defasagem de investigações nesta área específica de estudo. CHIONO (2009) e seus colaboradores utilizaram a técnica de extrusão para obtenção de tubos, tornando-se um dos trabalhos mais próximos da aplicação industrial, porém, neste trabalho, não se realizou um estudo mais criterioso da influência de parâmetros na qualidade e/ou características do produto final, além de não incorporar nenhum tipo de fármaco durante a obtenção do tubo. Localizou-se então uma importante lacuna ainda a ser avaliada.

O uso de diferentes fármacos que amenizem sintomas ou evitem complicações ainda possibilita diversos estudos e enfoques distintos. Dentre os antibióticos, além do ciprofloxacino citado anteriormente, a Sulfadiazina de Prata apresenta características interessantes para auxiliar na profilaxia de infecções oriundas de procedimentos cirúrgicos de dispositivos subcutâneos. A Sulfadiazina de Prata é um bactericida de largo espectro que provoca precipitação protéica e age diretamente na

membrana citoplasmática bacteriana promovendo o enfraquecimento e rompimento da célula bacteriana, impedindo a proliferação de microorganismos no local lesionado. No trabalho em questão, uma das principais motivações para o uso do presente antibiótico consiste em suas propriedades térmicas. O uso de um fármaco que não atinge a fusão durante o processamento traduz-se em um excelente modelo para diversas outras substâncias.

Dentre os anti-inflamatórios, o Ibuprofeno, pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não-esteróides, apresenta-se como boa alternativa uma vez que combina características de combate a diversos tipos de inflamações agudas e crônicas, com a vantagem de apresentar pouquíssimas ocorrências de reações adversas. Relativo à aplicação proposta neste trabalho, diversos autores citam a necessidade de que ocorra um processo inflamatório para que seja desencadeado o processo regenerativo, porém se este não for controlado pode impedir que o mesmo ocorra (BENOWITZ, 2011). McDONALD (2007) avaliou como negativa as condições inflamatórias locais testadas em secções de nervos ciáticos de ratos, sendo necessário contê-las ou mesmo controlá-las visando uma melhor compreensão entre o processo regenerativo e o inflamatório local. Neste sentido, mediadores que favorecem o crescimento axonal podem ser produzidos em maior quantidade quando administradas algumas drogas específicas, aumentando clinicamente a eficiência do processo (DUBOVY, 2013) (GHIZONI, 2013).

De acordo com CAMARA-LEMARROY (2012), os anti-inflamatórios não esteroidais, dentre eles o Ibuprofeno inibem a enzima ciclooxigenase (COX). A ciclooxigenase é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandina. O controle de uma inflamação depende do controle da produção da prostaglandina (WEBSTER, 2005). O referido autor avaliou a administração de um inibidor COX durante a regeneração de nervos ciáticos de ratos e verificou incremento na recuperação dos mesmos. O grande ponto de interesse consiste em compreender a atuação do sistema imune, bem como do nervo periférico e fornecer mediadores inflamatórios de forma terapêutica (CAMARA-LEMARROY, 2010). Em artigo publicado por FU (2007), avaliou-se diretamente a influência de anti-inflamatórios não esteroidais, mais especificamente o Ibuprofeno. Em estudo com lesões provocadas em ratos, a referida droga reverteu completamente a ativação do gene RhoA presente nos neurônios e induzidos por lesões, estimulando significativamente a regeneração axonal in vivo.

A partir do exposto se torna evidente a necessidade de ampliação dos estudos de dispositivos que auxiliem na regeneração de nervos

rompidos com vistas na sua utilização real, sendo obtidos por processos comercialmente consolidados. Assim, o presente trabalho visa avaliar de maneira detalhada as características de fabricação de tubos de PCL com e sem a inserção dos fármacos Sulfadiazina de Prata e Ibuprofeno pelo processo de extrusão de tubos. A interação entre o polímero e os diferentes tipos de fármacos será estudada com vistas às alterações de propriedades físicas e mecânicas. Buscou-se a utilização de fármacos com características térmicas bastante distintas visando uma maior abrangência dos resultados, bem como o fornecimento de diretrizes para realização de estudos futuros. Será verificada a influência dos parâmetros de processo, nas propriedades físicas e mecânicas, por meio de métodos estatísticos. Dentre eles a temperatura do material fundido, a velocidade da rosca e a concentração de fármaco. Testes *in-vitro* visando determinar a presença e funcionalidade dos fármacos inseridos também estão presentes na discussão dos resultados. Em paralelo ao estudo mencionado, avaliou-se o projeto e técnicas de fabricação que permitissem a obtenção de um tubo de PCL extrudado contendo ranhuras internas provenientes do próprio processo, visando atender em sua principal essência a prospecção sugerida por BELKAS (2004) que propõe um dispositivo que compreenda um sistema de liberação de drogas e ainda apresente requisitos internos ao tubo que possibilitem o crescimento axonal direcional.

1.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o processo de extrusão de dispositivos bioreabsorvíveis de policaprolactona com fármacos aplicáveis na regeneração de nervos periféricos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos deste trabalho, podem ser apontados:

- Projetar dispositivos tubulares para regeneração de nervos periféricos.
- Selecionar material e condições de processamento que possibilitem a extrusão de tubos.

- Investigar parâmetros de processamento utilizando PCL e fármacos com propriedades térmicas distintas (Sulfadiazina de Prata e Ibuprofeno).
- Caracterizar mecânica e estruturalmente dois sistemas extrudados sob diferentes condições de processamento através de uma análise estatística fatorial.
- Definir as condições ótimas relativas aos dois sistemas estudados visando atender aos requisitos estabelecidos como desejáveis para tubos destinados à regeneração de nervos periféricos.
- Realizar estudo de caso fabricando tubos ranhurados empregando matriz protótipo desenvolvida de acordo com as necessidades do produto.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico (SNP) é constituído pelos nervos, nos quais estão presentes as fibras nervosas que são as responsáveis pela ligação dos diversos tecidos do organismo com o sistema nervoso central (SNC). O SNP é composto por nervos espinhais (se originam na espinha) e cranianos (se originam no encéfalo).

2.1.1 Composição e anatomia do nervo periférico

Os nervos periféricos são constituídos de três bainhas conjuntivas, as quais: epineuro (camada mais externa que envolve todo nervo), perineuro (membrana que envolve os feixes de fibras nervosas) e o endoneuro (camada delicada que envolve cada uma das fibras nervosas). A Figura 2 apresenta uma representação de um nervo periférico com suas partes principais. Além das partes descritas podem ser observadas veias e artérias, gordura, células de Schwann e o axônio.

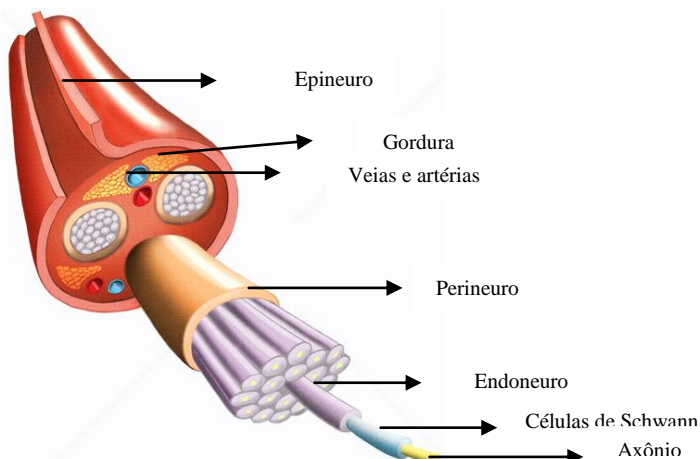


Figura 2 - Representação esquemática de um nervo periférico (CENTRALX, 2010).

Os axônios são projeções dos neurônios motores presentes na coluna anterior da medula espinhal e neurônios sensitivos localizados no gânglio sensitivo (espinhal). Podem ser encontrados axônios mielínicos e amielínicos ambos com capacidade de transmitir informações químicas e elétricas por distâncias consideráveis. Os mielínicos têm as

células de Schwann formadas por uma estrutura tubular conhecida como bainha de mielina. Já os amielínicos apresentam uma única célula de Schwann recobrando totalmente ou parcialmente de 5 a 25 axônios (PIERUCCI, 2007).

2.1.2 Lesão nervosa periférica e reparos

Os nervos periféricos muitas vezes percorrem regiões bastante superficiais em algumas partes do corpo, fazendo com que estejam sujeitos a lesões como o esmagamento e a transecção. A mais severa é quando se observa a transecção completa do nervo periférico, fenômeno conhecido como axotomia. De acordo com RAIMONDO (2011) e colaboradores, podem ser destacados 5 tipos ou graus de severidade para uma lesão de um componente do sistema nervoso periférico. Para lesões de primeiro grau ocorre apenas o esmagamento do nervo, sendo que o mesmo ainda mantém sua continuidade. Para lesões de segundo grau ocorre a descontinuidade axonal, porém sua estrutura externa permanece intacta fazendo com que regeneração seja guiada pela sua estrutura original. Em terceiro grau a estrutura endoneural também se rompe, porém, mesmo havendo a estrutura externa, a orientação durante o crescimento pode ser menos eficaz que no caso anterior. Para o quarto estágio ocorre o rompimento de todas as fibras nervosas e estruturas internas (endoneuro e perineuro), permanecendo somente o epineuro. Nesse caso a regeneração espontânea ainda se verifica, porém ocorrem muitos desvios de orientação e o processo regenerativo de modo geral pode ser considerado como bastante pobre. Por último, no quinto estágio, têm-se o rompimento total ou transecção completa do nervo, sendo impossibilitada sua regeneração sem auxílio de reconstrução cirúrgica. Quando isso ocorre, se observa a perda de continuidade bem como sua retração, passando a apresentar um coto distal e um coto proximal. Dentre a ocorrência de alguns fenômenos degenerativos, têm-se a chamada degeneração Walleriana na qual se verifica um recrutamento de macrófagos no sentido da lesão, além da proliferação e multiplicação das células de Schwann, formando bandas longitudinais de células conhecidas como bandas de Bungner (BELKAS, 2004). Estas atuam como guias durante a regeneração dos axônios. Os dois tipos de células atuam na fagocitose dos fragmentos de mielina e do neurofilamento dos axônios em degeneração, provocando um ambiente favorável ao crescimento e orientação axonal em direção ao órgão alvo (PIERUCCI, 2007). Através desta sequência de eventos, axônios feridos do sistema nervoso periférico estão aptos a regenerar e reinervar para os

órgãos alvo. A Figura 3 apresenta uma sequência esquemática dos eventos decorrentes de uma lesão, bem como sua recuperação. Parte-se de um neurônio e fibras nervosas normais (A), seguidos pela lesão e ocorrência da degeneração Walleriana (B) com a proliferação das células de Schwann por mitose e ação dos macrófagos. Na sequência a formação das bandas de Bungner pelas células de Schwann, formando brotos regenerativos que se proliferam atraídos por gradientes de fatores neurotróficos (C) e finalmente a reconexão axonal (D).

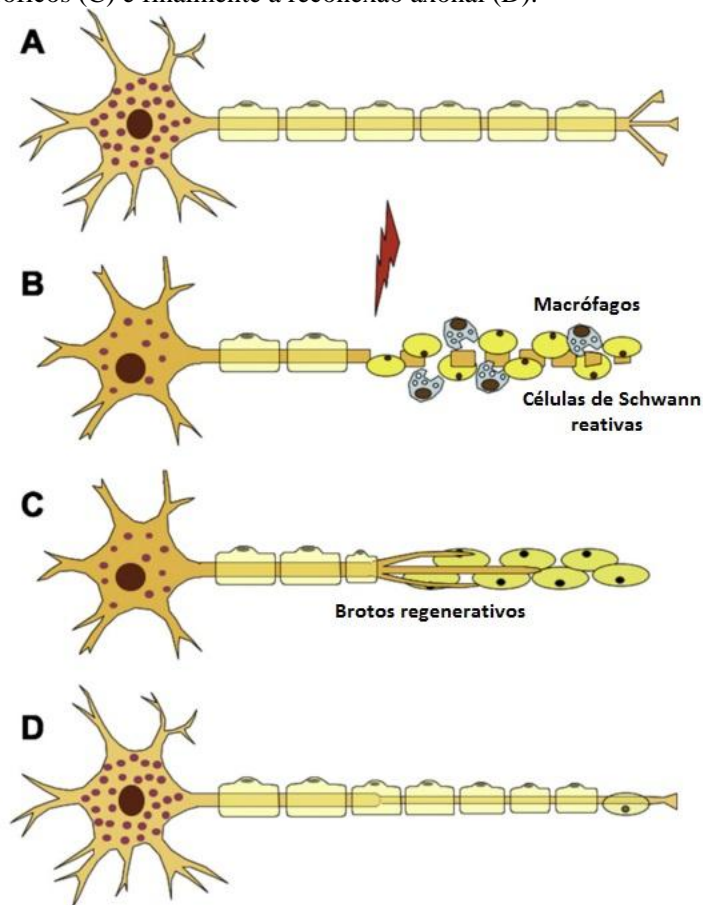


Figura 3- Degeneração e regeneração após lesão do nervo periférico (Adaptado de ALLODI, 2012).

Ainda, de acordo com MA (2009) as células de Schwann desempenham um papel crucial na resposta regenerativa intrínseca após o trauma e ainda auxiliam na produção de uma grande variedade de fatores neurais de crescimento, dentre eles o fator de crescimento nervoso (NGF, *nerve growth factor*).

Um dos fatores chave para dar início ao processo regenerativo é a transformação de um segmento estável do axônio em uma extremidade com elevada mobilidade, fenômeno conhecido como “crescimento de cone” que cria um ambiente favorável para o alongamento axonal. Como representado na figura anterior, a orientação desta extremidade de avanço deve-se à existência de um gradiente de fatores neurotróficos e neurotrópicos. Fatores neurotróficos são necessários para a sobrevivência e crescimento dos axônios. Constituem-se de moléculas difusíveis como as neurotrofinas, fator de crescimento de fibroblastos, neuregulinas (NGF, GDNF, etc), citocinas neuroativas, entre outras (ALLODI, 2012; GU, 2011). Já os fatores neurotrópicos são adesivos de substrato como laminina, fibronectina e colágeno. Estes tem como função principal o direcionamento axonal. O mecanismo descrito no texto bem como uma representação esquemática do seu funcionamento está apresentado na Figura 4.

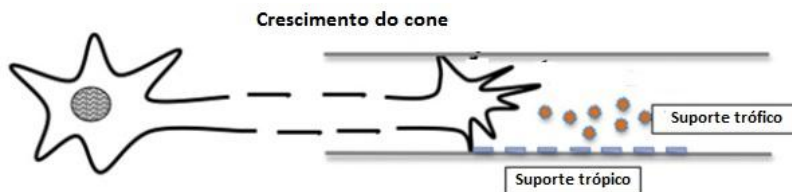


Figura 4 - Alongamento axonal e formação do cone (ALLODI, 2012).

A Figura 5 apresenta uma ilustração demonstrando o mecanismo de crescimento dos brotos regenerativos axonais juntamente com a formação do cone. Na região conhecida como domínio central (“palma da mão”) onde são encontrados os microtúbulos (extensões de crescimento e direcionamento do nervo), têm-se a atuação dos principais mecanismos de crescimento destes. Dentre eles destacam-se a Lamellipodia que consiste na projeção do citoesqueleto de actina presente na extremidade móvel da célula. Esta projeção pode ser alongada através da Filopodia, onde projeções citoplasmáticas finas são capazes de se estender além da borda de Lamellipodia. Os Filopódios estão ligados por uma membrana que contém receptores e moléculas de

adesão celular que são importantes para o crescimento axonal e orientação (ZOCHODNE, 2008).

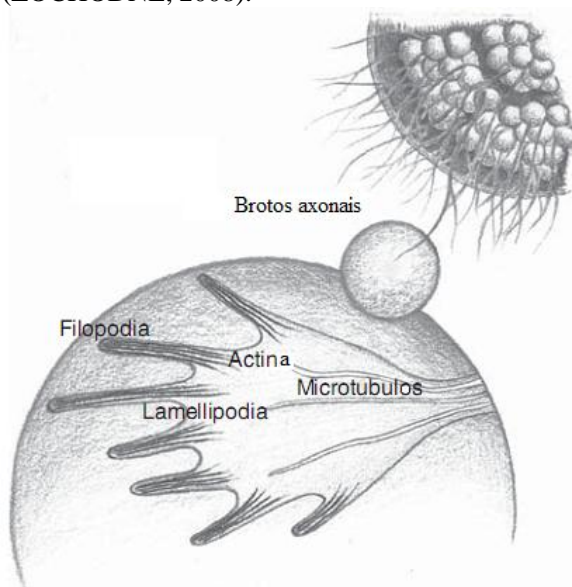


Figura 5: Ilustração representando brotos de axônio e um cone de crescimento com seus principais componentes (adaptado de ZOCHODNE, 2008).

Em experimentos com animais observou-se um crescimento axonal de 2,5 a 3,0 mm/dia em lesões do tipo neurotmeze (separação completa do nervo). Em lesões do tipo axonotmeze (esmagamento) verificou-se crescimento axonal médio de 3,0 a 4,5 mm/dia. Em humanos não se verifica uma taxa de crescimento linear, com valores estimados de 1 a 2 mm /dia (SIQUEIRA, 2007).

Apesar da capacidade intrínseca de regeneração axonal do sistema nervoso periférico, podem ocorrer certas particularidades durante o crescimento dos axônios que, apesar de ainda pouco entendidas, ocasionam inervações impróprias, falta de inervação ou ainda inervação em mais de um sentido. Estes fenômenos são conhecidos como a perda de especificidade de regeneração do nervo periférico. Um esquema representativo destes possíveis eventos está apresentado na Figura 6, onde é possível visualizar uma inervação precisa em (A), falta de inervação e consequente atrofia em (B), inervação imprópria para músculo alvo/receptor sensorial e músculo flexor/extensor em (C e D), e por último um exemplo de hiperinervação com crescimentos dos axônios em mais de um sentido (E).

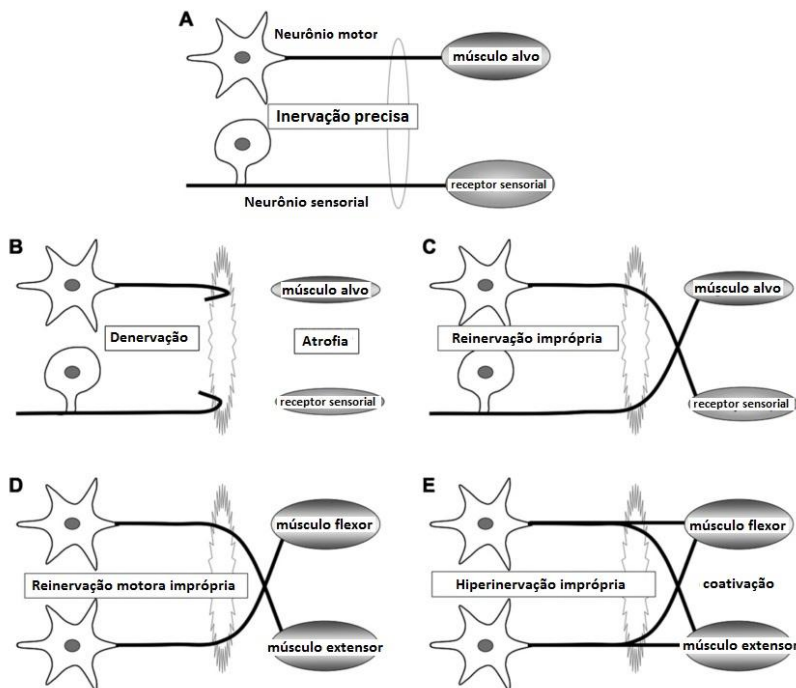


Figura 6- Problemas decorrentes da perda de especificidade na regeneração nervosa periférica (adaptado de ALLODI, 2012).

Apesar dos nervos do SNP apresentarem grande potencial de regeneração, na maioria das vezes é necessária a utilização de outras técnicas, dentre as quais se podem destacar os autoenxertos, a neurografia e a tubulização. Os autoenxertos consistem em implantes de nervos retirados de outros locais do corpo no local lesionado, e apesar de ser o método com maior eficiência na recuperação motora e sensitiva, provoca a perda de sensibilidade do local onde foi retirado o nervo doador. Na técnica de neurografia o nervo é suturado através do tecido nervoso perineural. Porém, na maioria das lesões se faz necessário a retirada de partes do nervo lesionado, tornando impraticável a união das duas extremidades devido à extrema tensão gerada com a união das mesmas.

Por fim, dispõe-se da técnica de tubulização, que pode ser empregada quando a distância entre os cotos é mediana. No processo de tubulização uma prótese tubular é utilizada para fixação dos cotos proximal e distal nas suas extremidades, construindo assim um guia para

que ocorra a regeneração nervosa. A Figura 7 apresenta um modelo esquemático do processo de tubulização, onde se verifica a deformação do nervo a medida do seu crescimento (formação do cone). Geralmente utiliza-se este recurso para transecções de até 20 mm de comprimento. Esta técnica tem como objetivo criar um ambiente favorável à regeneração, orientar o crescimento das fibras em direção ao coto distal, proteger as fibras nervosas do tecido cicatricial e evitar a formação de neuromas. Uma desvantagem verificada nesta técnica é a elevação gradativa de pressão no interior da prótese uma vez que o nervo aumenta de comprimento e espessura. Pela dificuldade de vascularização gerada pode ocorrer degeneração do axônio no interior da estrutura. Neste sentido, surgiram como alternativas o emprego de materiais biocompatíveis e reabsorvíveis como matéria-prima na obtenção dos tubos uma vez que à medida que ocorre seu crescimento, a estrutura degrada-se continuamente reduzindo a pressão interna.

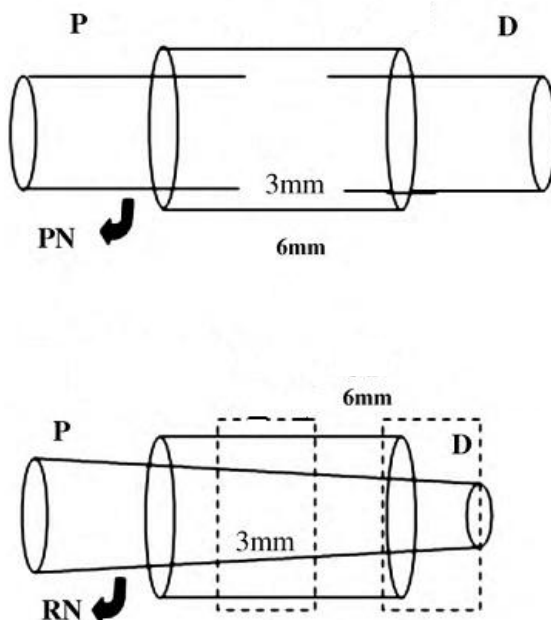


Figura 7 - Modelo de tubulização. As letras P e D referem-se a proximal e distal. PN consiste no nervo periférico e RN no nervo regenerado (adaptado de LOPES, 2010).

A Figura 8 apresenta um emprego prático da técnica de tubulização em nervo ciático de ratos. Neste caso a distância entre as extremidades seccionadas foi de 10 mm.

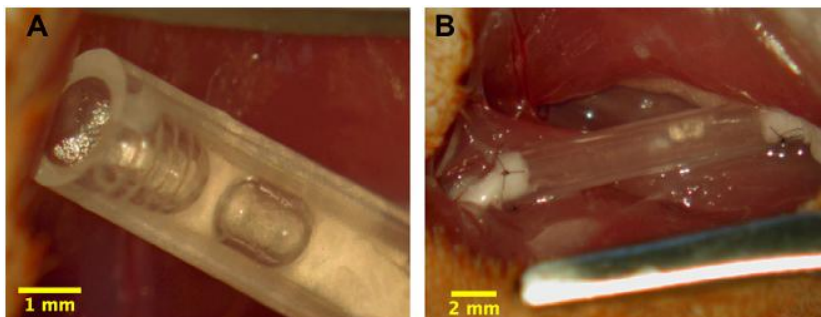


Figura 8 - Exemplo de dispositivo utilizado para tubulização de nervos rompidos (A) e destaque para sutura das extremidades no momento do implante (B). (HSU, 2013).

A partir das informações obtidas fica claro que o autoenxerto não foi ainda superado por enxertos tubulares ou outro qualquer no quesito de capacidade regenerativa, porém, BELKAS (2004) levanta uma série de pontos que, se bem explorados podem tornar o uso de próteses tubulares muito atrativas. Primeiro, quando se faz implante de um autoenxerto, por mais meticulosa que seja a cirurgia, não se consegue reaproximar exatamente os tubos endoneurais, fazendo com que ocorra um desencontro dos axônios, que pode gerar uma reinervação inapropriada e incompleta com conseqüente regeneração deficitária. Ainda, os canais guias podem minimizar a infiltração de tecido cicatricial fibroso, que podem impedir a regeneração axonal, enquanto ao mesmo tempo, maximizar a acumulação de fatores solúveis, produzidos pelos cotos nervosos.

Diversas pesquisas realizadas a partir de guias sintéticos para regeneração de nervos tem mostrado que devem ser consideradas algumas características para a fabricação de produtos clínicos com uso real (ICHIARA, 2008; GU, 2011). Dentre estas podemos citar 5 principais:

- Tolerância mecânica: os tubos implantados devem ser fabricados com diâmetros reduzidos, apenas levemente superiores ao diâmetro das extremidades proximal e distal do nervo rompido. Mecanicamente este deve ser resistente à compressão, porém, precisa ser flexível o bastante para não causar irritação mecânica. Ainda, necessita de resistência a

tração suficiente para realização de uma microcirurgia adaptativa no nervo.

- Biocompatibilidade e absorbilidade: o implante não pode causar inflamação, irritação e necessita ser completamente absorvido pelo corpo humano. Controle do tempo de degradação é importante principalmente quando se trata de reparos longos (superiores a 10 mm). Para estes casos, materiais com tempo de degradação superior (cerca de 2 anos) como a Policaprolactona se tornam interessantes.
- Permeabilidade: com o intuito de promover uma difusão suficiente de oxigênio, a parede do guia nervoso deve ser preferencialmente semipermeável. Um exemplo está apresentado na Figura 9. Idealmente, os poros devem ser pequenos para prevenir a infiltração de tecido epitelial.
- Estrutura interna que reflete a arquitetura do nervo: o alinhamento de células de Schwann no interior dos tubos proporciona um importante artifício na reparação de danos e direcionamento do crescimento axonal. Uma alternativa para alinhamento destas células é usar ranhuras de ordem micrométrica na superfície (Figura 9).

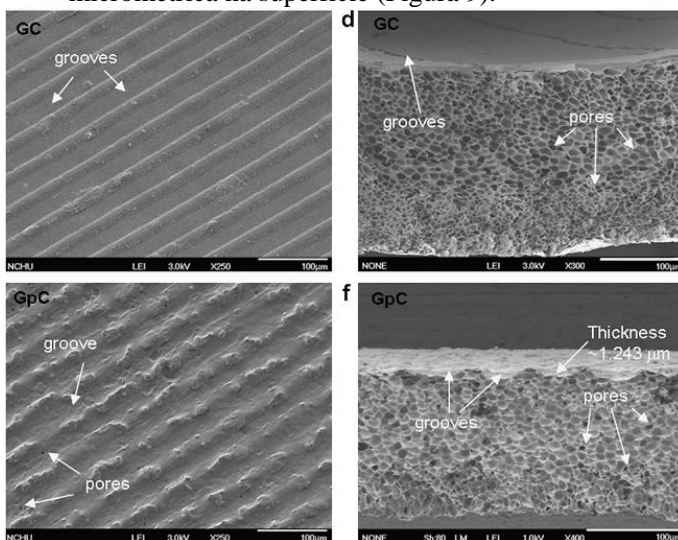


Figura 9- Exemplo de ranhuras de superfície (esquerda) e porosidade na seção transversal (direita) (NI, 2010). Sendo: *grooves* (ranhuras), *thickness* (espessura) e *pores* (poros).

- Aditivos: a adição de elementos como o colágeno, inserido diretamente no interior dos tubos, embebidos ou não de células de Schwann podem elevar a taxa de regeneração do nervo. Fatores neurotróficos como o fator de crescimento nervoso (NGF), fator de crescimento nervoso derivado do cérebro (BDNF) e neutrofina são essenciais para promover a sobrevivência dos neurônios após o trauma. Estes podem ser inseridos durante ou após a obtenção dos tubos visando a manutenção dos seus efeitos durante o processo regenerativo.

Nesta linha de pesquisa, MADDURI (2010) desenvolveu tubos de colágeno carregados com fatores neurotróficos e fatores de crescimento de nervos, onde obteve melhorias na regeneração axonal nos primeiros estágios após o implante. Ainda, RAIMONDO (2011) destaca algumas ferramentas terapêuticas que podem auxiliar e aumentar a efetividade do processo regenerativo durante a reconstrução do nervo. A primeira delas consiste na administração de drogas antes, durante e/ou após a reparação do nervo. Segundo o autor, ainda não se tem um protocolo estabelecido para administração de drogas ou hormônios, sendo este um campo de interesse para estudo. Outra possibilidade que pode ser destacada é a utilização de terapias físicas com o objetivo de ampliar a efetividade do tratamento. Dentre as mais promissoras podem ser citadas: estimulação elétrica, estimulação manual e foto estimulação.

Estabelecido um grande número de critérios necessários para o bom desempenho dos dispositivos empregados na técnica de tubulização, não basta a manutenção do uso de sistemas tubulares simples, mas sim partir para sistemas mais especializados onde seja possível a junção de funções relativas à forma e a adição de diferentes fatores auxiliares do processo. A Figura 10 apresenta uma relação de diferentes estruturas passíveis de utilização para reconstrução nervosa, dentre elas, estruturas tubulares simples com interior oco, interior contendo multifilamentos, canais ou estrutura esponjosa. Cada qual com aplicações e respostas distintas. Ainda, faz referência à necessidade de incorporar diferentes substâncias ao próprio corpo do tubo, dentre elas os fatores de crescimento e células de suporte necessárias ao crescimento axonal.

Um exemplo de aplicação de novas tecnologias para os dispositivos tubulares foi apresentado por NICTERWITZ (2010). Neste, foram utilizados milhares de filamentos com diâmetro de 28 μm e ranhuras na superfície com profundidade de 9 μm . Resultados mostraram que os filamentos atuaram de maneira positiva na velocidade

e direcionamento da regeneração, porém, algumas características mecânicas do produto também foram alteradas.

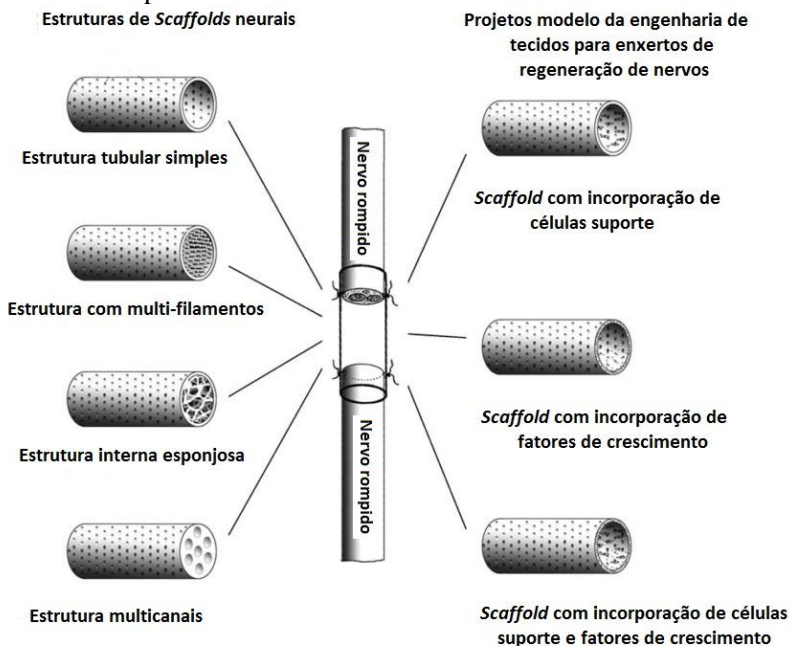


Figura 10 - Representação esquemática de estruturas utilizadas em *scaffolds* neurais e sua composição desejada (GU, 2011).

Fazendo referência a algumas aplicações e procedimentos clínicos utilizando implantes tubulares, HAUG (2013) investigou a regeneração de nervos digitais através do implante de tubos de colágeno. Defeitos da ordem de 26 mm foram reconstruídos em 35 pacientes, sendo que os mesmos foram avaliados em 3, 6 e 12 meses após a cirurgia. A Figura 11 apresenta o evento cirúrgico de inserção do tubo de colágeno para regeneração do nervo digital radial. De modo geral ocorreram poucas complicações, dentre elas 2 pacientes apresentaram infecção. Um dos tubos necessitou ser explantado após 3 meses e o outro gerou comprometimento de artérias e tendões. Nos demais pacientes, o retorno das funções sensoriais investigadas evidenciou a reinervação e recuperação de vários sistemas de fibras sensoriais.

Apropriando-se da prerrogativa que a combinação de células tronco mesenquimais enxertadas em tubos reabsorvíveis de PCL seja

vantajosa para a regeneração de nervos, OLIVEIRA (2010) utilizou esta estratégia na recuperação de músculo flexor digital rompido.

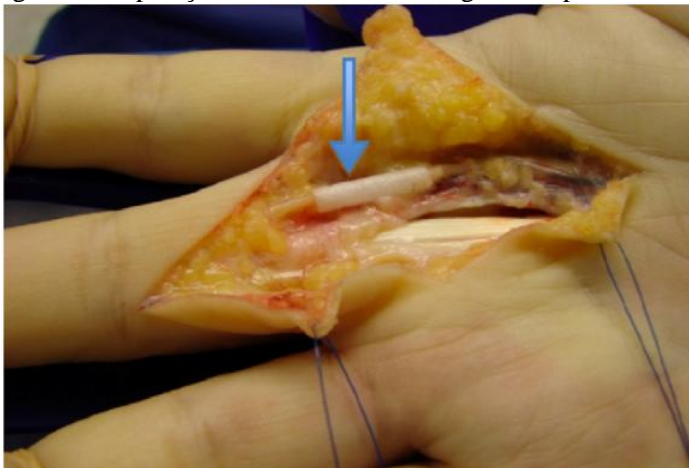


Figura 11 - Imagem do guia de nervo fabricado em colágeno utilizado para reparação do nervo digital radial (HAUG, 2013).

A Figura 12 apresenta imagens do tubo de PCL antes do implante. Pode ser visto certa irregularidade da circularidade dos mesmos, seção transversal da parede com certa porosidade e superfície externa lisa.

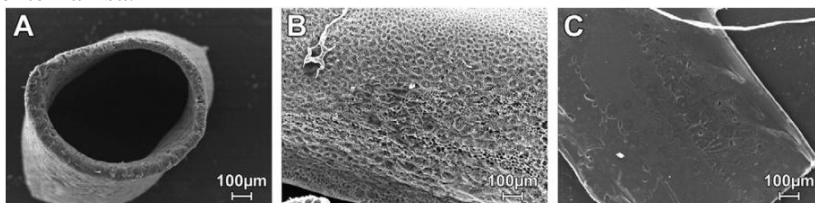


Figura 12- Micrografia eletrônica de varredura do tubo anteriormente ao implante. Conduto (A), parede do tubo (B) e superfície externa (C) (OLIVEIRA, 2010).

Nas imagens expostas na Figura 13, têm-se novamente o tubo de PCL anteriormente ao implante, bem como após 8 e 12 semanas. Percebe-se nitidamente uma alteração nas paredes do dispositivo bem como o aparecimento e crescimento do nervo em seu interior, demonstrando sucesso da operação.

Em trabalho de PUENTE ALONSO (2011), realizou-se a reparação de nervos periféricos do antebraço utilizando tubos de

silicone. Ao todo foram realizados 16 reparos, obtendo 64% de casos bons ou excelentes, 28% de satisfatórios e 1 (um) resultado ruim.

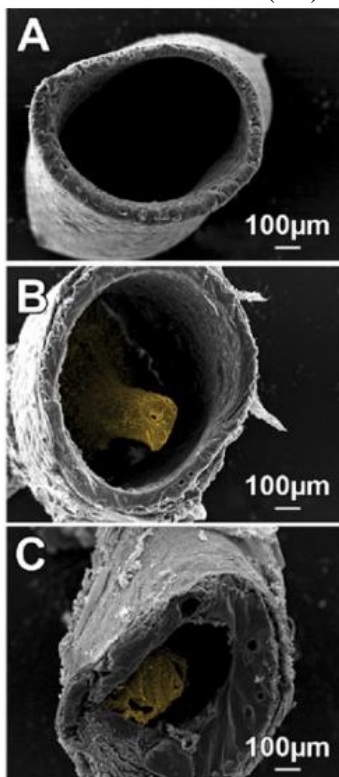


Figura 13 - Microscopia eletrônica de varredura do tubo de PCL antes do implante (A), após 8 semanas (B) e após 12 semanas de implante (C) (OLIVEIRA, 2010).

A Figura 14 apresenta o momento da colocação do tubo (ainda aberto), para correto posicionamento das extremidades rompidas de nervos do antebraço. Após esta, ainda se fez necessário suturar os nervos ao tubo e fechá-lo longitudinalmente para garantir a proteção do mesmo. Na observação da Figura 15 captou-se o momento de extração do tubo (uma vez que o mesmo não se constitui de material biodegradável) e a visualização da completa regeneração do nervo.

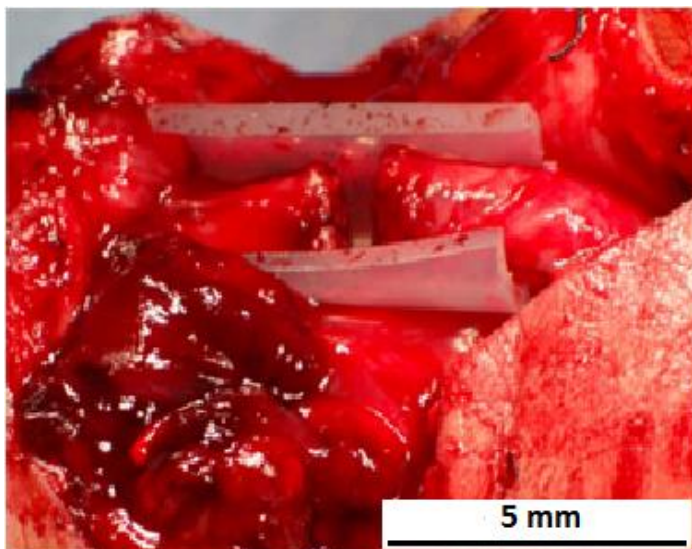


Figura 14 - Imagem evidenciando o posicionamento das extremidades do nervo para posterior sutura e fechamento do tubo (PUENTE ALONSO, 2011).

Algumas complicações foram detectadas principalmente devido a sintomas de dor relativos a compressão do nervos no interior dos tubos não biodegradáveis de silicone.

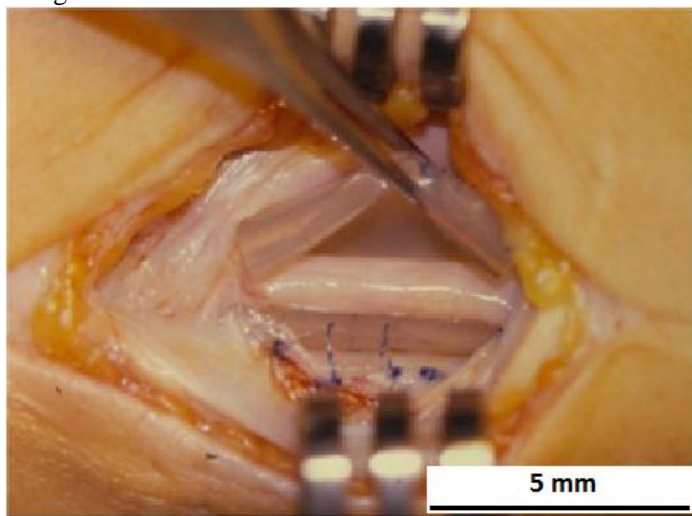


Figura 15 - Retirada do tubo de silicone e evidência da completa regeneração do nervo (PUENTE ALONSO, 2011).

Em outro trabalho utilizando a adição de células para regeneração, DI SUMMA (2011) fabricou dispositivos tubulares a partir de uma cola bi-componente vazada em molde de silicone e adicionou vários tipos de células. Para efeito de controle e comparação foram utilizados dispositivos sem adição de células e o auto-enxerto. Estes foram utilizados para unir defeitos da ordem de 10 mm em nervos ciáticos de ratos, sendo os mesmos acompanhados durante 16 semanas. A Figura 16 apresenta o evento cirúrgico da inserção dos condutos para regeneração de nervos.

Como principais resultados verificou-se a redução da atrofia muscular principalmente para os dispositivos com inserção de células de crescimento e para o auto-enxerto. Dentre os tipos de células inseridas, as células de Schwann como células-tronco derivadas de tecido adiposo diferenciado mostraram-se tão eficientes quanto o auto-enxerto.

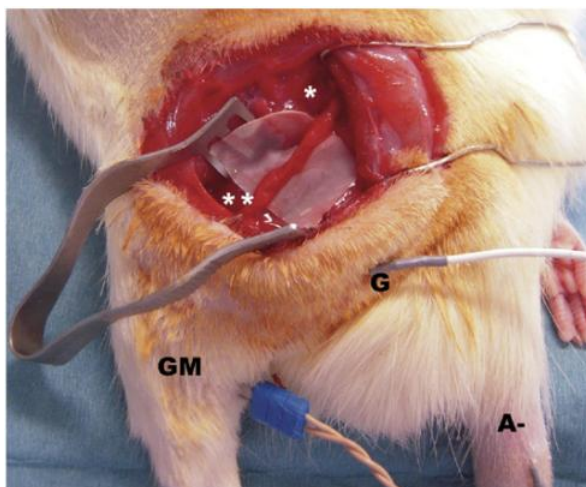


Figura 16- Imagem do dispositivo inserido na recuperação do nervo ciático. Em * tem-se o ponto proximal e em ** o ponto distal do nervo (DI SUMMA, 2011).

HSU (2011) explorou a utilização de dispositivos tubulares microporosos de PLA na regeneração a longo-termo de defeitos contendo 20 mm de comprimento produzidos no nervo ciático de ratos. A Figura 17 apresenta imagens do nervo anterior à incisão e após a colocação do tubo para suporte do crescimento.

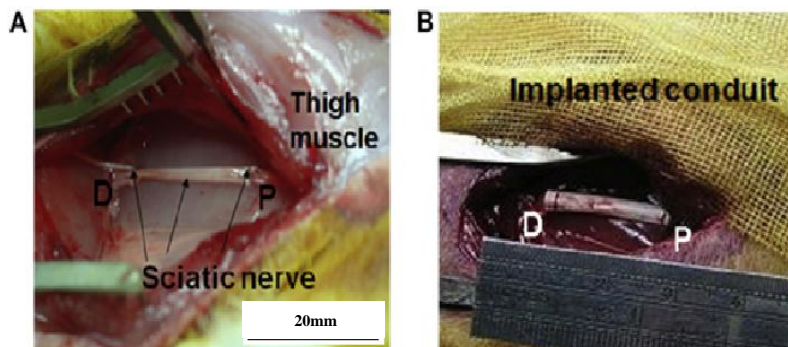


Figura 17- Imagens obtidas durante procedimento cirúrgico. Visualização do nervo ciático (sciatic nerve, A) e dispositivo tubular implantado (implanted conduit, B) (HSU, 2011).

A Figura 18 evidencia o aumento do diâmetro do nervo. As imagens foram obtidas pela técnica de ressonância magnética e demonstraram ser de grande utilidade para acompanhamento do processo regenerativo. O estudo mostrou ainda que o dispositivo tubular foi totalmente degradado após 18 meses.

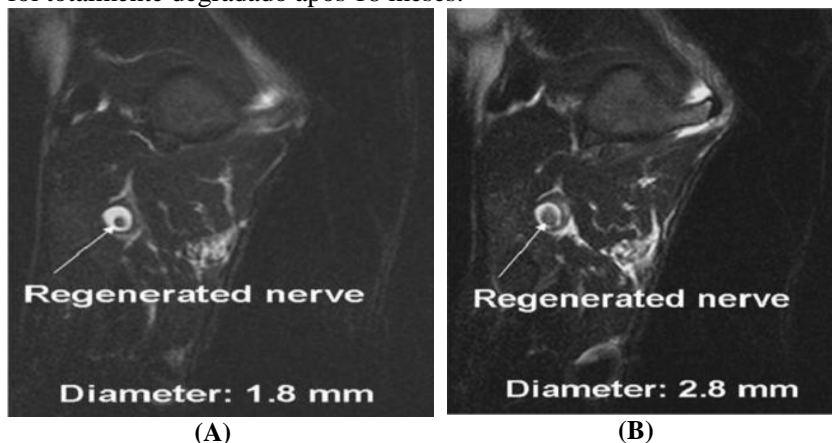


Figura 18- Imagens obtidas através de ressonância magnética evidenciando a evolução da regeneração do nervo (regenerated nerve) e diâmetros de 1,8 e 2,8mm respectivamente (A e B) (HSU, 2011).

Um dos trabalhos de maior interesse e com maior proximidade ao trabalho proposto por esta tese refere-se ao artigo publicado por CHIONO (2009), o qual consiste até o presente momento desta revisão bibliográfica no único trabalho que aplica a fabricação de tubos para

regeneração de nervos utilizando a técnica de extrusão de termoplásticos. A Figura 19 apresenta o procedimento cirúrgico para implante *in vivo* de guias tubulares de PCL para transecções de 15mm.

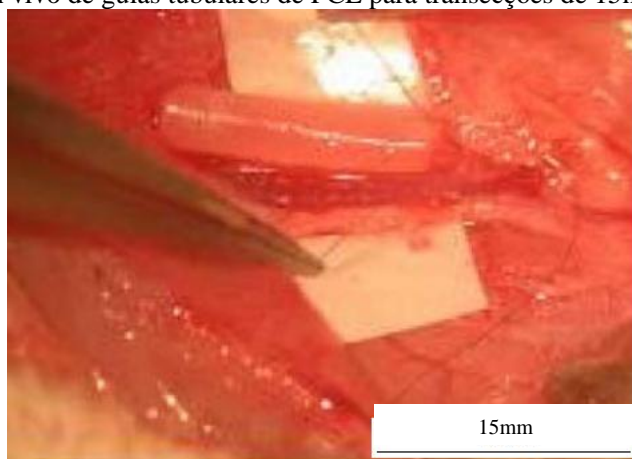


Figura 19- Implante *in vivo* de guias tubulares de PCL para reparos de 15mm (CHIONO, 2009).

Apesar da adaptação de processo ser bastante próxima à utilizada no presente trabalho, o autor utilizou apenas um conjunto de temperaturas e uma faixa de velocidades de rosca. Segundo os resultados, obtiveram-se tubos de boa qualidade, porém não se estabeleceu um estudo mais criterioso sobre possíveis alterações de variáveis, que certamente traduz-se em importantes alterações dimensionais e de propriedades. O autor ainda, não utilizou os próprios tubos para a obtenção das propriedades mecânicas. Os ensaios mecânicos foram realizados com filmes de PCL obtidos por dissolução e evaporação de solvente, evidenciando mais uma vez a carência de investigação do processamento e propriedades dos próprios componentes a serem inseridos em procedimentos cirúrgicos. Mesmo de posse desta informação, como os tubos avaliados pelo autor desempenharam papel satisfatório, pode-se extrair alguns parâmetros de contorno para balizar estudos futuros. Dentre eles, os valores de módulo elástico que foram da ordem de 150 a 170 MPa.

Outro aspecto de extrema relevância consiste no dimensional do tubo obtido e aplicado com sucesso nos procedimentos cirúrgicos e na regeneração propriamente dita. A Figura 20 apresenta uma imagem da

seção transversal destes. Com diâmetro externo de 1,53 mm e interno de 1,34 mm obteve-se uma espessura de parede média de 200 μm .

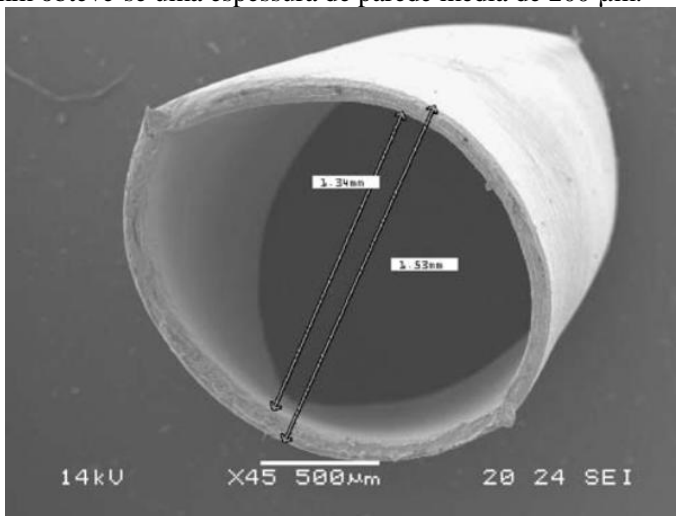


Figura 20- Imagem de microscopia eletrônica de um guia extrudado de PCL fraturado transversalmente (CHIONO, 2009).

De modo geral os autores julgaram a PCL adequada para a aplicação proposta devido às boas respostas de crescimento e adesão de células em se tratando de defeitos curtos (até 15 mm). Em defeitos de maior alcance (da ordem de 45 mm) não se obteve o sucesso esperado e uma das principais causas segundo o autor seria a rigidez do material, sendo necessário concentrar esforços no processamento visando produtos de maior flexibilidade.

Ainda a respeito das características dimensionais desejáveis para uma estrutura tubular destinada a regeneração de nervos, cabe ressaltar o que outros autores julgaram promissor. Dentre eles, HSU (2011) que fabricou condutos com diâmetro externo de 4 mm e espessura de parede de 300 μm para regeneração de nervos ciáticos de ratos. Uma representação pode ser vista na Figura 21.

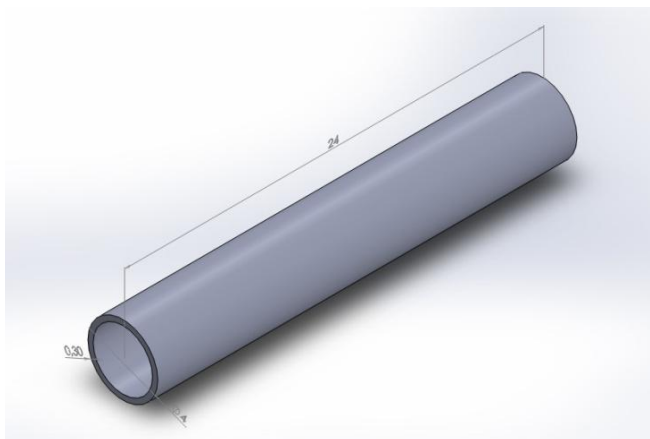


Figura 21- Representação da estrutura tubular utilizada para regeneração de nervo ciático de rato (AUTORIA PRÓPRIA).

Em trabalho de AO (2011) a espessura de parede proposta foi de 200 μm e o diâmetro externo de 1,6 mm. A Figura 22 apresenta uma imagem da seção transversal do tubo obtido.

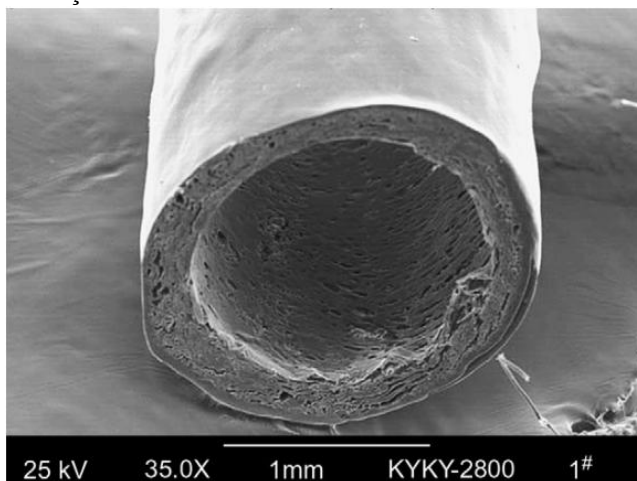


Figura 22- Imagem de microscopia eletrônica evidenciando a seção transversal do tubo de quitosana destinado à regeneração de nervos (AO, 2011).

Por fim, já citado anteriormente, porém de grande relevância, é o tubo de PCL obtido por OLIVEIRA (2010), com diâmetro externo de 1,5 mm e espessura de parede de pouco mais de 100 μm .

Realizando uma análise conjunta, observam-se espessuras de parede da ordem de 100 a 300 μm , bem como diâmetros externos da ordem de 1,5 a 4,0 mm. Estes valores consistem em importantes referências para o desenvolvimento de futuros dispositivos tubulares aplicáveis na regeneração de nervos.

2.2 POLÍMEROS BIOCOMPATÍVEIS, BIOABSORVÍVEIS E BIOREABSORVÍVEIS

De acordo com WILLIAMS et al (2008) o fator de maior importância que distingue um biomaterial de qualquer outro é a sua habilidade de existir ou permanecer por tempo determinado em contato com tecidos humanos sem causar efeitos inaceitáveis ao corpo. A área de conhecimento de biomateriais vem ganhando interesse crescente, principalmente focado nas mais diferentes maneiras nas quais materiais e tecidos podem interagir, estabelecendo-se uma relação de co-existência. Segundo MATSUI (2007) o termo biomateriais muitas vezes é confundido com materiais de origem natural, mas esta classificação não é correta porque muitas vezes estes podem ter origem sintética. Em termos da evolução desta classe de materiais pode-se dividi-los em três gerações: i) primeira geração de biomateriais - implantes ósseos (primeira articulação artificial do quadril desenvolvida em 1961); ii) segunda geração de biomateriais - dispositivos bioativos (iniciou-se nos anos 70); iii) terceira geração - engenharia de tecidos (até a atualidade).

Em conjunto com os biomateriais surge o termo biocompatibilidade. A mesma pode ser definida como a capacidade do material ter uma interação favorável numa aplicação específica, com o mínimo de reações adversas como: alérgicas, inflamatórias ou tóxicas, sempre que esteja em contato com os tecidos vivos ou fluidos orgânicos. Não existem materiais totalmente inertes, há sempre uma resposta dos tecidos a qualquer corpo estranho quando inserido no corpo humano. Alterando algumas propriedades dos materiais é possível minimizar ou controlar a resposta do tecido (MATSUI, 2007).

Outra definição que sobrepõe em alguns aspectos a anterior foi citada por VOLKMER (2006) onde o material e seus produtos de degradação não devem causar prejuízo a curto ou longo prazo. Ainda cita que para um material ser matéria-prima para um implante ele deve possuir alguns requisitos:

- Material deve ser biocompatível, ou seja, não provocar efeitos adversos no organismo;

- O material deve apresentar bifuncionalidade, apresentando propriedades mecânicas adequadas às funções destinadas;
- Material deve ser esterilizável.

Biomateriais vem sendo utilizados em aplicações cada vez mais especializadas e para os mais diversos fins, como: engenharia de tecidos, sensores invasivos, liberação de drogas, próteses, entre outros. Os mesmos devem ser não-tóxicos, não-carcinogênicos, não-antigênicos e não-mutagênicos. Em aplicações que tenham contato com o sangue, eles devem também ser não-trombogênicos.

A seleção de biomateriais deve seguir alguns critérios, mas principalmente necessitam estar de acordo com a aplicação a que se destinam. PRADO DA SILVA (2003) apresenta algumas relações entre o objetivo e as aplicações destes materiais. Assim, para dispositivos de aplicações em tecidos moles, os materiais se propõem a aumentar ou redefinir o tecido (ex.: implantes de seios e implantes faciais). Em aplicações ortopédicas e odontológicas, os materiais são componentes estruturais (ex.: próteses de articulações e implantes de raiz de dentes) ou são usados para reparar traumas ósseos (ex.: parafusos e pinos inseridos em osso). Quanto ao tipo de material, os biomateriais podem ser: polímeros sintéticos, metais, cerâmicas e macromoléculas naturais (ex.: biopolímeros) que são manufaturados ou processados para se adequarem à utilização em dispositivos médicos que entram em contato íntimo com proteínas, células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos. A Figura 23 apresenta exemplos de aplicação de biomateriais no corpo humano.

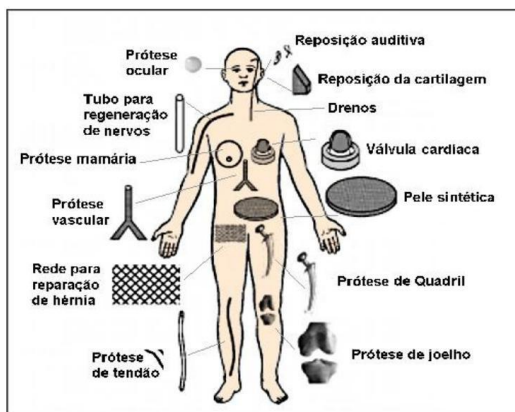


Figura 23 - Exemplos de aplicação de biomateriais (Adaptado de ROZIAK *et. al*, 1999).

Quando se trata de dispositivos poliméricos utilizados em próteses e implantes, certa confusão pode ser feita em relação a sua característica efetiva de interação com o organismo diferenciando-se a biodegradação, bioreabsorção e bioabsorção.

De acordo com VERT *et. al* (1992) estes apresentam a seguinte denominação:

- **Biodegradáveis:** Polímeros e dispositivos que degradam ocasionando uma dispersão in vivo, porém, sem que ocorra eliminação de seus produtos e sub-produtos pelo organismo.

- **Bioreabsorvíveis:** Polímeros e dispositivos que degradam pela redução de tamanho e são reabsorvidos in vivo. Neste caso ocorre eliminação total do material e seus subprodutos (Figura 24). Outro exemplo, que será posteriormente mencionado, são os polímeros que entram no ciclo do ácido cítrico, dentre eles a policaprolactona.

- **Bioabsorvível:** Polímeros ou dispositivos que dissolvem em fluidos orgânicos sem diminuição da massa molecular.

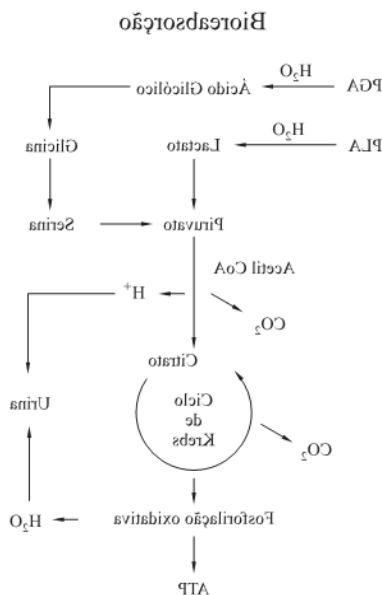


Figura 24- Sequencia metabólica de bioreabsorção de poli(α -hidróxi ácidos) comuns como PLA e PGA (ALI, 1993).

Durante muito tempo a indústria de componentes biomédicos destinados a implantes internos se deteve na utilização de materiais da classe dos metais, dentre eles as ligas de titânio e aços inoxidáveis,

principalmente devido a capacidade destes em não provocar rejeição quando inseridos em contato com tecidos vivos. Porém, com o avanço dos materiais poliméricos e o surgimento de novas classes possibilitou-se não apenas a biocompatibilidade desejada mas também uma degradação a curto ou longo tempo, dependendo especificamente da necessidade de cada caso. A Figura 25 apresenta alguns componentes fabricados a partir de polímeros bioreabsorvíveis, dentre eles parafusos, placas, pinos espaçadores, pinos de fixação, dentre outros, demonstrando um vasto campo de utilização dos mesmos.



Figura 25- Componentes bioreabsorvíveis (SIMÕES, 2007).

Segundo GUTIERRES *et. al* (2006), são considerados materiais bioreabsorvíveis aqueles que são lentamente degradáveis e gradualmente substituídos pelos tecidos onde são implantados, além de apresentarem biocompatibilidade. Dentre as principais vantagens técnicas desse tipo de material, com relação aos materiais metálicos, podem-se citar (DITTEL, 2009):

- Não é necessária uma segunda intervenção cirúrgica para a retirada do implante;
- *Stress shielding*, ou blindagem de esforço, evita perda de substância óssea;
- Auxiliam no processo curativo, pois transferem gradativamente os esforços mecânicos com o decorrer do processo de degradação do implante;

Ainda de acordo com SHIKINAMI *et. al* (1999) existem outras vantagens em relação a implantes metálicos, sendo:

- Não ocorrem reações causadas pela corrosão metálica;
- Não restringe o crescimento ósseo;

Por outro lado, alguns problemas ainda permanecem como desafios a serem vencidos pelas pesquisas desta área, visando o aprimoramento destes dispositivos bioreabsorvíveis (SHIKINAMI *et. al* 1999):

- A rigidez apresentada pelos dispositivos ainda é menor do que aquela encontrada no osso natural, embora em alguns casos já se tenham conseguido resistência à flexão com valores bastante próximos.
- Taxa de degradação de alguns polímeros com elevada resistência, como os dispositivos fabricados em PLLA, apresenta-se ainda muito baixa e deve ser incrementada para otimizar suas funções de auxílio à regeneração óssea.
- Bioatividade, como a capacidade de ligação/união com o osso deve ser disponibilizada fazendo uso de outros materiais bioativos.

Associado a cada item citado, ainda podem ser verificadas vantagens econômicas e sociais pela utilização desse tipo de material na indústria biomédica. Entretanto, como tais dispositivos são na grande maioria importados, a viabilidade econômica para sua utilização no Brasil é prejudicada. Nesse sentido, a tentativa para nacionalizar o conhecimento técnico-científico para a produção de componentes bio(re)absorvíveis é muito atrativa.

BARBANTI *et. al* (2005) e CHANDRA *et. al* (1998) citam ainda que dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis e bioreabsorvíveis existem os poli(α -hidróxi-ácidos) que são poliésteres alifáticos os quais englobam o poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), polidioxano e polihidroxibutirato ou PHD e poli(ϵ -caprolactona) (PCL). A Figura 26 apresenta as principais propriedades desta classe de polímeros.

Polímero	Sigla	Fórmula	Tg (°C)	Tm (°C)	Módulo de Elasticidade (GPa)	Tempo de Degradação (meses) ^b
Poli(ácido glicólico)	PGA		35 - 40	225 - 230	8,4	6-12
Poli(L-ácido láctico)	PLLA		60 - 65	173 - 178	2,7	> 24
Poli(D,L-ácido láctico)	PDLLA		55 - 60	Amorfo	1,9	12 - 16
Poli(D,L-ácido láctico -co-ácido glicólico)	PLGA		45 - 50 ^a	Amorfo	2,0	1 - 2
Poli(ε-caprolactona)	PCL		(-65) (-60)	58-63	0,4	24 - 36

^a Valores para o copolímero 50/50;

^b Até a completa bioreabsorção;
Tg = temperatura de transição vítrea;
Tm = temperatura de fusão

Figura 26 - Poli(α-hidróxi ácidos), polímeros sintéticos bioreabsorvíveis (MIDDLETON, 2000).

2.3 BIOPOLÍMERO POLI(E-CAPROLACTONA)

A policaprolactona (PCL) é um poliéster alifático linear sintetizado a partir da polimerização com abertura do anel da caprolactona epsilon (ε). A PCL é hidrofóbica e semicristalina, com a tendência de redução da cristalinidade com o aumento do peso molecular. A estrutura química da policaprolactona está apresentada na Figura 27. Por apresentar boa solubilidade, baixa temperatura de fusão relativa (~60 °C) e boas características de compatibilidade, seu uso tem sido estimulado para dispositivos biomédicos em diversas aplicações apresentadas na Figura 28 (WOODRUFF, 2010). Dentre mais algumas vantagens destinadas a PCL pode ser citado: diferentes meios de degradação, facilidade de conformação, boa flexibilidade devido a sua Tg ser negativa (-60°C), possibilidade de distribuição adequada da porosidade da matriz, além de propriedades reológicas e viscoelásticas superiores a outros polímeros bioreabsorvíveis (PEROGLIO, 2010). Ainda, a PCL é considerada pelo FDA como um dos polímeros que causam menos reações adversas quando em contato com estruturas e células do corpo humano.

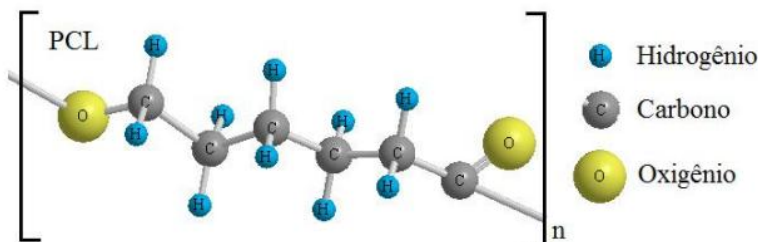


Figura 27- Estrutura química 3D da Poli(ϵ -caprolactona) (FLEMING, 2012).

Em relação ao peso molecular numérico médio, amostras de diferentes variedades de PCL apresentam valores que variam entre 3000 e 80000 g/mol.

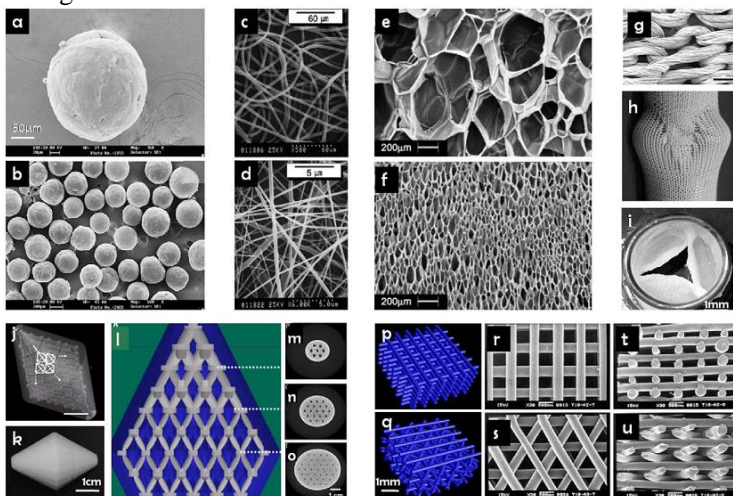


Figura 28 - Exemplo de aplicações utilizando PCL em dispositivos biomédicos, como: a,b (nanoesferas), c – g (*scaffolds* microestruturados), h,i (válvulas cardíacas), d – u (*scaffolds* macroestruturados). (Adaptado de WOODRUFF, 2010).

2.3.1 Biodegradabilidade da Poli(ϵ -caprolactona) e seu mecanismo

A produção e o uso de polímeros biodegradáveis têm evoluído consideravelmente e dia-a-dia novos materiais têm surgido baseados em alterações nas estruturas químicas e grupos funcionais responsáveis pelos mecanismos de biodegradação. De modo geral, existem várias maneiras com as quais os materiais podem ser reduzidos a unidades básicas. A Figura 29 apresenta um esquema com os diferentes modos de

degradação de materiais poliméricos sob ação do ambiente (SMITH, 2005).

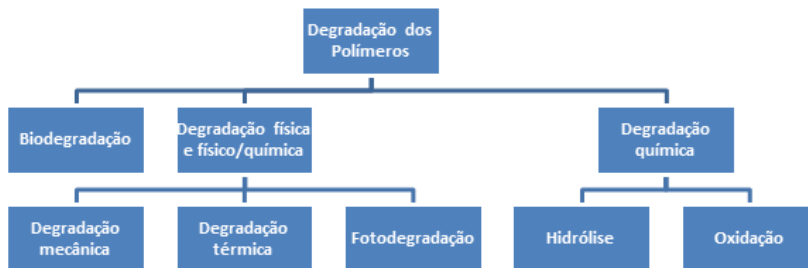


Figura 29 - Modos de degradação dos polímeros biodegradáveis (adaptado de SMITH, 2005).

Pode ser dito que o efeito degradativo provém da ação biológica, mecânica e química do ambiente no qual o mesmo se encontra. Na maioria dos casos ocorre uma sucessão de eventos até que se obtenha uma completa redução do material. Geralmente, estes polímeros degradam em duas etapas: a primária e a biodegradação. Durante a primária ocorre a degradação decorrente da quebra de ligações químicas, formando estruturas de baixo peso molecular conhecidas como oligômeros. Estas quebras são obtidas por reações de hidrólise e/ou oxidação, onde a presença ou não de enzimas, água, oxigênio, a radiação UV são os principais responsáveis pelas mesmas (SMITH, 2005).

De modo mais específico tem-se a degradação dos poli(α -hidroxi) ésteres, classe que contempla a PCL como constituinte. Neste caso é importante destacar dois caminhos principais de degradação, a degradação por erosão da superfície e a degradação volumétrica. A Figura 30 apresenta uma representação esquemática destes fenômenos de redução de massa. No primeiro caso (letra a) pode ser observado o fenômeno de erosão da superfície onde a perda de massa é exclusivamente de fora para dentro, sempre que a difusão das moléculas de água, por exemplo, seja mais lenta que o desprendimento de fragmentos da superfície. A vantagem deste mecanismo é a maior facilidade em prever o sentido de degradação, sendo desejável para liberação de drogas com taxas pré-determinadas. O grau de erosão associado com o processo de biodegradação é normalmente estimado pela medida percentual da perda de massa (%pm), descrita pela equação 1 (VIEIRA, 2011).

$$pm\% = 100(m_0 - m_r)/m_0 \quad (1)$$

Onde, m_0 e m_r constituem respectivamente a massa inicial e residual da amostra avaliada. Durante a etapa de erosão, o polímero perde gradualmente a resistência à tração à medida que ocorre a quebra das ligações químicas e perda de massa.

No segundo caso (letra b) a degradação volumétrica ocorre quando a água penetra na matriz polimérica de forma homogênea, causando hidrólise em toda ela. Neste evento verifica-se um equilíbrio entre a hidrólise das cadeias, sua difusão e a erosão (VIEIRA, 2011). Se ocorrer algum distúrbio, este equilíbrio pode ser desfeito e pode ocorrer uma variação do mecanismo conhecido como autocatálise via grupos carboxílicos e hidroxílicos (letra c). Esta autocatálise na degradação volumétrica provoca um gradiente ácido na parte interna do corpo, fazendo com que ocorra uma degradação acelerada neste local em comparação com a superfície. Os oligômeros gerados nas regiões centrais podem facilmente difundir para superfície. Este efeito, acompanhado da presença de produtos ácidos pode resultar em reações inflamatórias.

Cabe ressaltar que a degradação de dispositivos implantados no corpo humano, objeto de interesse deste trabalho, tende a apresentar um aumento na taxa de difusão e consequente degradação do mesmo devido à temperatura corporal situada em torno de 37°C , variações no pH e ainda eventuais esforços que podem aumentar a probabilidade de quebra das ligações (VIEIRA, 2011).

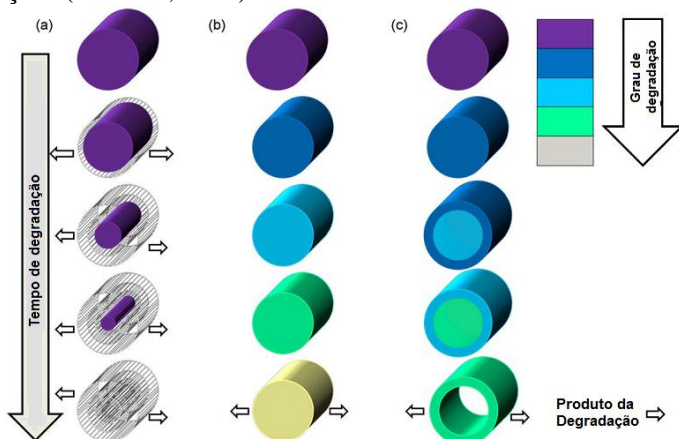


Figura 30 - Modelos de degradação para polímeros biodegradáveis: Erosão da superfície (a), degradação volumétrica (b) e degradação volumétrica com autocatálise (c) (Adaptado de WOODRUFF, 2010).

A policaprolactona apresenta uma biodegradabilidade mais lenta que outros biopoliésteres e polímeros a base de amido, apresentando degradação total entre 2 e 4 anos dependendo do peso molecular inicial do dispositivo. O mecanismo proposto para degradação da PCL tem início pela hidrólise da cadeia polimérica principal, seguido de oxidações intermediárias até a finalização do ciclo (Figura 31). Estudos têm demonstrado que a PCL pode ser completamente reabsorvida quando seu peso molecular é reduzido a 3000 g/mol ou menos, evidenciando que o mecanismo de degradação deste polímero pode ser atribuído a cisão aleatória de ligações ésteres, as principais responsáveis pela redução do peso molecular (WOODRUFF, 2010).

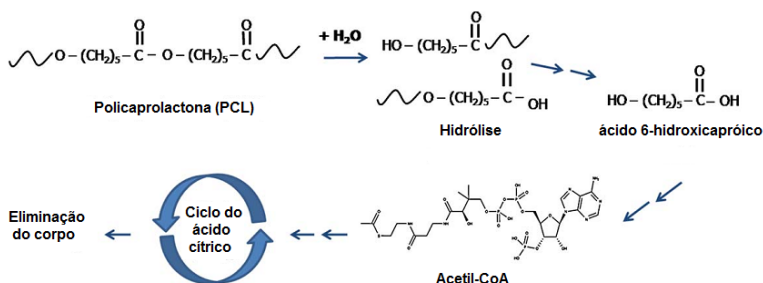


Figura 31 - Mecanismo de bioreabsorção da Policaprolactona (WOODRUFF, 2010).

A Figura 32 ilustra o mecanismo de degradação/bioreabsorção bem como os fenômenos envolvidos em polímeros como a Policaprolactona (PCL). Em primeira instância observa-se a hidratação inicial durante os 6 primeiros meses, continuidade da hidratação e início da degradação entre 6 e 12 meses, reabsorção após 12 meses e metabolização dos compostos a partir de 18 meses de implantação.

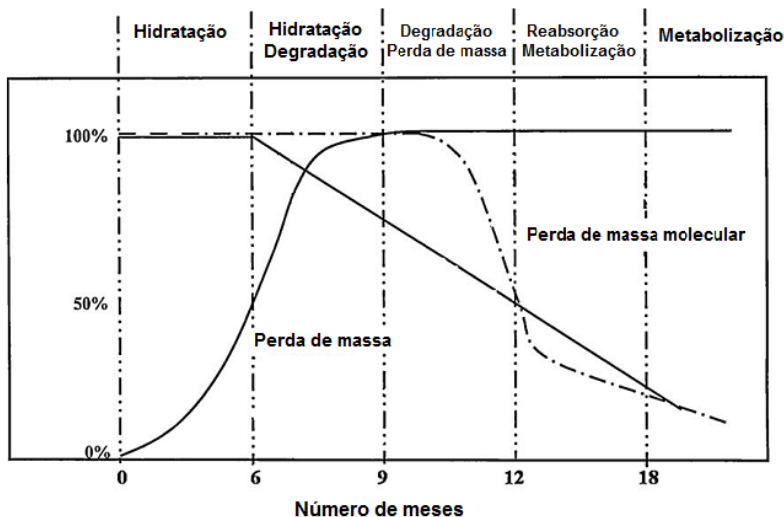


Figura 32 - Gráfico ilustrativo referente a perda de massa e peso molecular de polímero como a PCL durante a degradação (Adaptado de WOODRUFF, 2010).

Uma vez que o grau de cristalinidade da PCL aumenta durante a biodegradação, tem-se um indicativo de que a erosão ocorre preferencialmente nas regiões amorfas. Quando um polímero semicristalino é incubado em uma solução aquosa de radicais livres, a água e os radicais hidroxil (OH) se difundem através da fase amorfa com maior facilidade quando comparado à fase cristalina. Assim, o início da degradação nas regiões amorfas se dá nos inícios, terminações e nas dobras geradas pelas cadeias poliméricas. Estes possuem maior mobilidade e conseguem se recrystalizar, aumentando a fração cristalina (ALI, 1993). A Figura 33 apresenta um esquema da degradação inicial da fase amorfa durante a erosão da superfície de componentes de PCL, seguida da fragmentação de regiões cristalinas.

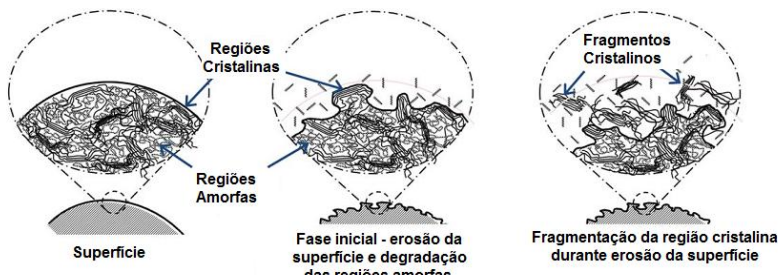


Figura 33 - Representação esquemática da fragmentação cristalina da PCL durante a degradação (adaptado de ALI, 1993).

2.3.2 Dispositivos tubulares bioreabsorvíveis de PCL

Neste momento se torna interessante referenciar alguns trabalhos publicados recentemente que demonstram a relevância do tema em questão e principalmente a importância do prosseguimento destes estudos visando aperfeiçoar pontos que ainda necessitam de maiores elucidações. Dentre eles, GUO et al (2012) obteve blendas entre policaprolactona e polímeros condutores por meio de solução e evaporação do solvente. Primeiramente foram obtidos filmes poliméricos que posteriormente foram enrolados sobre um suporte de vidro. A intenção de obter tubos porosos com degradabilidade e não-citotoxicidade foi alcançada, porém as propriedades mecânicas obtidas foram consideradas moderadas para as aplicações. Um dos pontos de maior interesse foi o aumento da hidrofobicidade das amostras, que se torna importante quando se pretende produzir dispositivos para auxílio na regeneração nervosa. A Figura 34 apresenta imagens dos tubos obtidos no trabalho. Percebe-se a grande variação de textura de superfície e baixo grau de homogeneidade geométrica das amostras, também evidenciada na Figura 35.

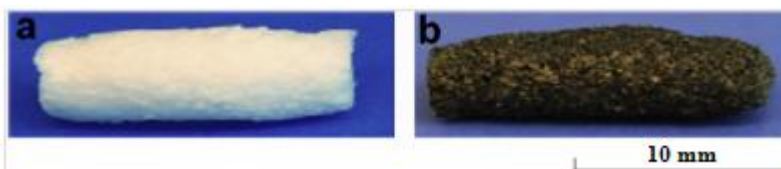


Figura 34 - Tubos de PCL (a) e blenda (b) obtidos com a técnica de enrolamento de filmes (GUO, 2012).

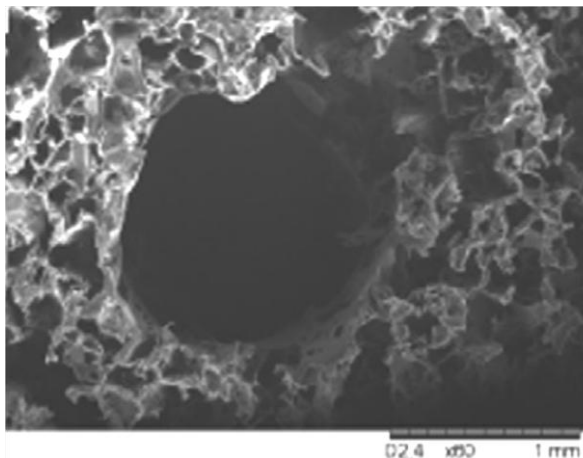


Figura 35 - Secção transversal de tubo fabricado, evidenciando estrutura porosa (GUO, 2012).

Buscando elucidar a problemática na obtenção de tubos, ZHANG et al (2011), obteve tubos de materiais compósitos a base de PLGA carregado com materiais cerâmicos através da inserção de agulhas em solução polimérica. Após a finalização das etapas de polimerização, as mesmas eram extraídas deixando uma estrutura com boa regularidade em relação ao diâmetro interno. Após testes de citocompatibilidade e comparação com produtos comerciais e outros estudos envolvendo a PCL, chegou à conclusão que o material atende as necessidades em termos da melhoria de desempenho para tubos usados na regeneração de nervos do sistema nervoso periférico. Em outra recente pesquisa, HU et al (2012) desenvolveu uma técnica para obtenção de dispositivos tubulares a partir do enrolamento de filamentos em diferentes direções sob um tubo base metálico. Os filamentos de policaprolactona foram obtidos pelo processo de *eletrospun* (Figura 36) e na sequência realizou-se a trama dos mesmos em diferentes direções visando à obtenção de propriedades mecânicas semelhantes a artérias de tamanho médio.

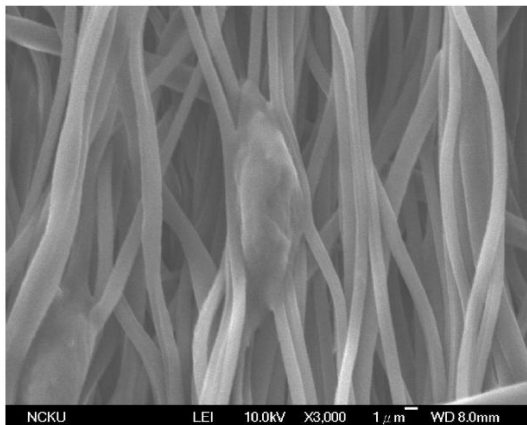


Figura 36- Filamentos de PCL obtidos pela técnica de *Electrospun* (HU et al, 2012).

Na Figura 37 pode ser visualizado o método desenvolvido pelo autor para obtenção dos dispositivos tubulares de pequenos diâmetros internos (~ 3 mm).

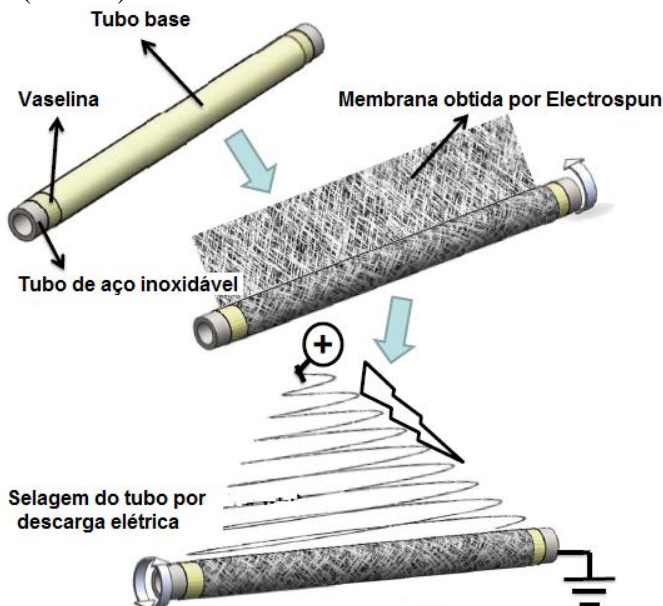


Figura 37 - Método de obtenção dos tubos (Adaptado de HU, 2012).

Assim como citada na revisão bibliográfica, a técnica de deposição de filamentos, descrita acima, tem sido muito utilizada por pesquisadores. A Figura 38 apresenta uma representação esquemática do processo de obtenção de estruturas tubulares através do emaranhamento de nanofibras poliméricas.

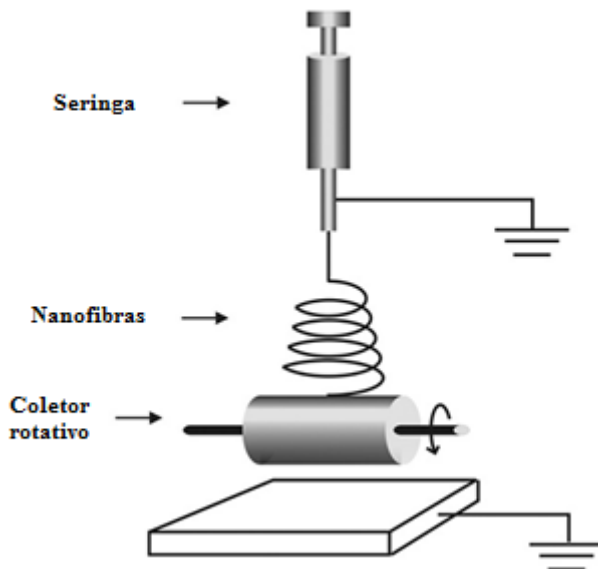


Figura 38 - Ilustração esquemática da fabricação experimental de nanofibras alinhadas “*electrospinning*”, (adaptado de WANG, 2011).

A Figura 39 apresenta um produto obtido através da técnica discutida. Com auxílio das imagens pode ser visto um leve desvio de circularidade do tubo, além de pequena variação de espessura. Em maiores aumentos veem-se as fibras emaranhadas, produzindo elevado grau de porosidade e consequente redução da resistência mecânica do dispositivo.

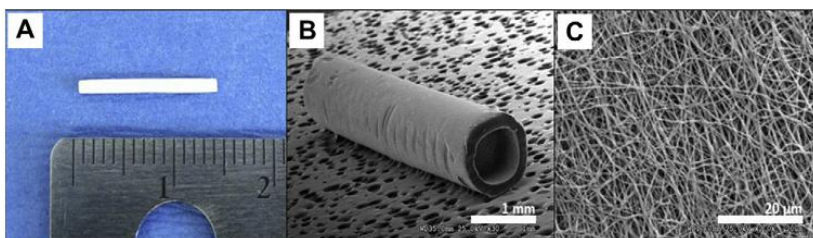


Figura 39 - Conduitos de PCL/colágeno obtidos pela técnica de *electrospinning* (LEE, 2012).

A aplicação de um dispositivo tubular como enxerto vascular utilizado na reposição de parte da artéria aorta infrarrenal abdominal em ratos está apresentada na Figura 40. Como já mencionado anteriormente, a aplicação de dispositivos tubulares como enxertos vasculares consiste em um importante viés de estudo, abrindo novas perspectivas para utilização e estudo de diferentes tipos de polímeros e processos.

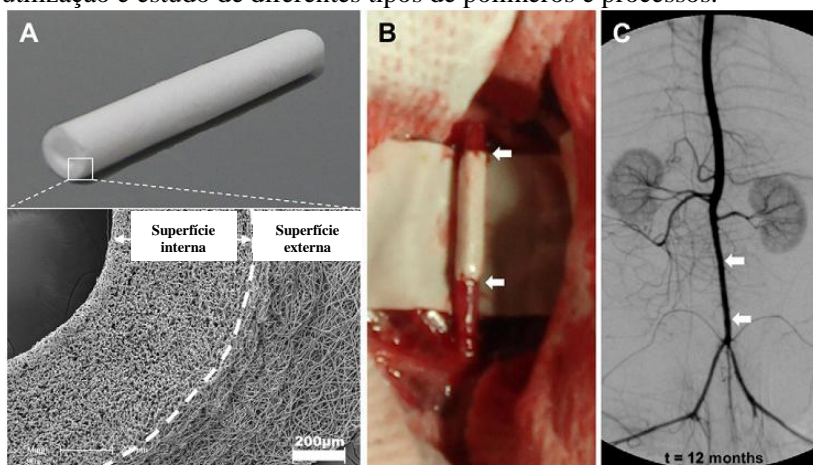


Figura 40 - Aplicação proposta para tubo formado por nanofibras (VALENCE, 2012).

Em pesquisa realizada por VALENCE et al(2012) e colaboradores, também se utilizou da técnica de *electrospinning* na obtenção de tubos formados por camadas de diferentes densificações para utilização como enxertos vasculares. O trabalho propõe o estudo justamente pela dificuldade em se estabelecer uma estrutura adequada para tal aplicação. Em relação à porosidade, se a mesma for composta por poros muito pequenos, não haverá infiltração de células para

regeneração do tecido, porém, se o tamanho dos poros for muito grande pode ocorrer vazamento de sangue. A Figura 41 apresenta duas propostas do autor para utilização de componentes tubulares como enxertos vasculares.

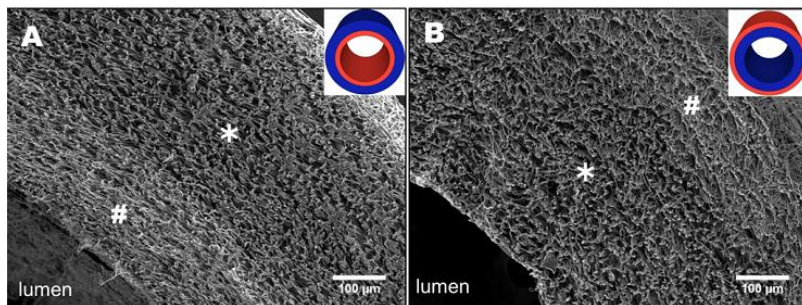


Figura 41 - Proposta de estruturas para enxertos vasculares. Região interna mais densa (A) e região externa mais densa (B). (VALENCE, 2012).

GARDYNE (2011) obteve compostos a base de policaprolactona e 8 drogas bioativas, dentre elas hormônios, antibióticos e anti-inflamatórios. Neste trabalho, após a mistura da PCL em pó com o fármaco realizou-se uma homogeneização prévia entre as mesmas utilizando um processo de extrusão não convencional (espécie de seringa com 100 cm³ em volume). Na sequência, o material obtido era novamente aquecido entre placas de alumínio para formação de amostras no formato de discos. Depois de realizado testes de difusão, os autores detectaram grande potencial da matriz para liberação controlada de vários tipos de fármacos ainda não avaliados previamente. PATEL (2010) estudou a dinâmica molecular na encapsulação de drogas hidrofóbicas em matrizes de copolímero PCL-PEO. Verificou que o material apresenta grande potencial para esta aplicação devido principalmente ao aumento das ligações de hidrogênio verificadas entre a droga e os blocos de PCL.

Cabe ressaltar neste momento que após todos os casos mencionados ainda percebe-se a falta de informações sobre o processamento de PCL principalmente pela técnica de extrusão, a qual consiste na mais promissora em relação à estabilidade geométrica e estrutural, além de proporcionar a reprodutibilidade desejada. Os casos referenciados consistem em sua maioria de técnicas laboratoriais que ainda necessitam percorrer um longo caminho até tornar-se de grande alcance.

2.4 EXTRUSÃO DE TUBOS E CONDIÇÕES DE PROCESSAMENTO

A extrusão de perfis tubulares é obtida através de matrizes com seção transversal circular. Uma vez que o material que deixa a matriz e entra no cabeçote de extrusão é desviada por um sistema interno conhecido como torpedo, cria-se uma região central sem material e propicia o reencontro da massa fundida a frente. Uma representação esquemática de uma linha convencional de extrusão de tubos está apresentada na Figura 42. Os produtos obtidos podem ser de material rígido ou flexível e podem ser tão pequenos quanto um cateter para uso médico, até tubos de grande diâmetro para transporte de água ou outros fluidos.

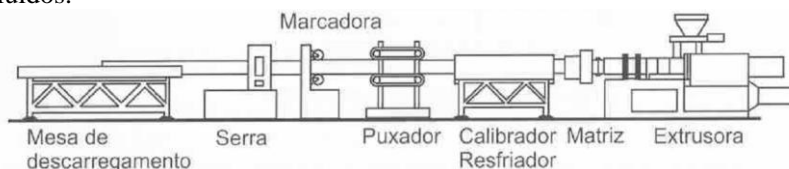


Figura 42 - Representação de uma linha convencional para extrusão de tubos (GILES, 2005).

As dimensões dos tubos plásticos são caracterizados pela equação 2 e equação 3, abrangendo a razão do diâmetro de parede e área da seção transversal da parede.

$$DR = \frac{OD}{ID} \quad (2)$$

$$A_w = \frac{\pi \times (OD^2 - ID^2)}{4} \quad (3)$$

Onde,

DR = razão do diâmetro

A_w = área da seção transversal da parede

OD = diâmetro externo

ID = diâmetro interno

Os parâmetros definidos pelas equações acima podem sofrer alteração pela modificação na velocidade de saída ou por mudanças na área de seção transversal da matriz.

Matriz ou cabeçote de extrusão

O cabeçote ou matriz de extrusão é determinado pelo diâmetro e espessura de parede requerida pelo produto final. O material plastificado entra diretamente no cabeçote passando apenas por uma tela que tem o objetivo de elevar a pressão, direcionar e manter o material mais homogêneo. Após esta etapa, o mesmo segue por um cone que distribui o fundido ao redor do mandril. O mandril contém estruturas individuais que podem ser reguladas e são conhecidas como “patas de aranha”. Estas são responsáveis por suportar o peso do mandril, além da força de cisalhamento gerada durante o processo. A quantidade das patas de aranha é determinada pelo tamanho da matriz e pelo seu tamanho individual, sabendo que quanto maior a quantidade, menor o tamanho. Um exemplo pode ser visto na Figura 43.



Figura 43 - Exemplo de configuração contendo 2 “patas de aranha” (GILES, 2005).

Estas estruturas dividem o fluxo polimérico que deve ser refeito após sua passagem, onde podem surgir defeitos como linhas de solda ou estrias. Para minimizar este efeito, o comprimento da matriz deve ser suficiente para promover o re-entrelaçamento das cadeias, promovendo uma junção adequada na linha de solda. O re-entrelaçamento das cadeias poliméricas é encorajado por (GILES, 2005):

- Maior temperatura do fundido (maior mobilidade molecular);
- Maior pressão na matriz (maior força de empacotamento);
- Matriz mais longa (mais tempo para junção).

O mandril é ajustado por meio de um anel que é regulado externamente. Caso este não esteja com bom ajuste, o produto gerado apresentará um lado com espessura de parede maior e outro menor. Entre as patas de aranha ocorre a inserção de uma entrada de ar que auxilia, e muitas vezes é determinante, para manutenção da estabilidade

do tubo até sua passagem na linha de calibração. A Figura 44 apresenta um cabeçote de extrusão com as partes discutidas neste tópico.

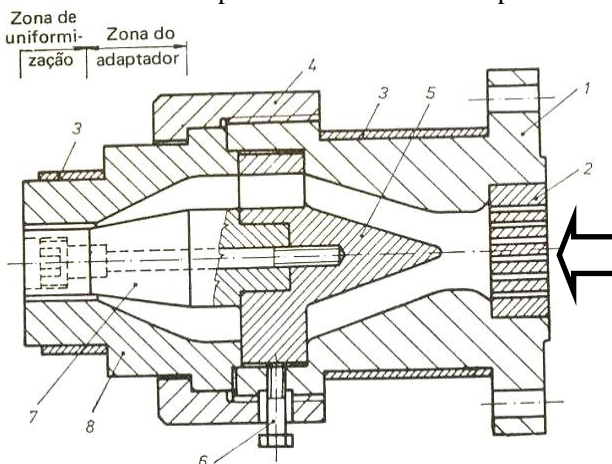


Figura 44 - Cabeçote de extrusão para tubos, onde: 1-matriz, 2-placa de quebra fluxo, 3-aquecimento, 4-porca de limpeza, 5-torpedo, 6-parafuso de fixação, 7-Mandril/entrada de ar (GILES, 2005). A seta indica o sentido do fluxo de material.

A seguir serão discutidas as principais condições de processamento passíveis de interferência por parte do operador e responsável por alterações significativas nas propriedades mecânicas e também estéticas dos produtos obtidos.

2.4.1 Perfil de temperatura

Existem diversas maneiras para determinar a melhor seleção do perfil de temperatura desde a entrada do material até sua saída, através de determinado tipo de perfil. Estas compreendem desde valores recomendados por fabricantes até métodos de tentativa e erro no próprio ambiente de produção. Para aplicações industriais, os conhecidos sistemas operacionais padrão são suficientes para processar um produto com êxito, porém, quando nos deparamos com novos materiais e/ou novas misturas e sistemas de extrusão, esta condição surge como novo desafio. GILES (2005) sugere que para novos produtos o perfil de temperaturas do canhão e da matriz, além da rotação da rosca, são os fatores primordiais a serem variados até obter-se um produto de qualidade com taxas de produtividades aceitáveis. Para isso, um projeto

experimental (DOE, *design of experiments*) pode ser construído visando uma otimização e/ou melhor entendimento destas condições de processamento. Uma vez obtida uma condição de equilíbrio, todas as condições de operação e observações do processo podem servir como uma base de dados para eventos posteriores.

Os possíveis perfis de temperatura incluem:

- Temperatura progressiva, com temperaturas continuamente crescentes a partir da alimentação até a matriz.
- Temperaturas decrescentes ou invertida, com uma redução contínua a partir da alimentação até a matriz.
- Perfil não variável, onde é estabelecida uma única temperatura para todas as zonas de aquecimento e matriz.
- Perfil variável, onde a temperatura se apresenta crescente até o meio do canhão e então decresce progressivamente até a matriz.

O processo de fusão de polímero na extrusora é apresentado na Figura 45 e descrito abaixo:

- A porção sólida de material é empurrado para frente pelos filetes de maior altura presentes na porção inicial da rosca.
- Com a aproximação do polímero à secção de transição entre a zona de alimentação e plastificação, uma fina película de material fundido se desenvolve entre o leito de sólidos e a parede do cilindro.
- Na seção de transição, o polímero é comprimido pela pressão de proveniente da parte sólida e ocorre o transporte pelo o aumento do diâmetro do parafuso, com o material sendo transmitido para frente.
- Uma fina camada de polímero fundido é gerada entre a porção de material ainda sólido e parede do canhão pela combinação entre cisalhamento e aquecimento.
- O material segue até a saída do canhão (dosagem) onde é forçado a ganhar forma de acordo com matriz utilizada.

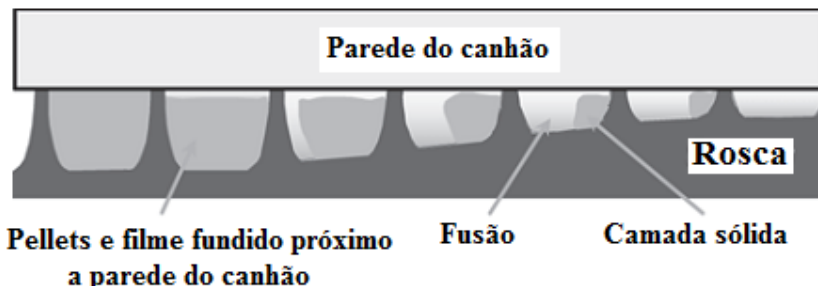


Figura 45: Mecanismo de fusão nas zonas de transição em equipamento monorosca (GILES, 2005).

Dentre algumas características como o tipo de resina, viscosidade e percentual de mistura, a temperatura de fusão se mostra a mais crítica para o controle do processo de extrusão com mínima degradação do polímero. De maneira geral, a primeira seção de um canhão de extrusão ou zona de alimentação deve ser mantida sob refrigeração a água ou ar dependendo da capacidade produtiva do equipamento. Isso permite que o material não seja acometido de uma fusão prematura e consequente impedimento do fluxo normal de escoamento de material através do funil. Na zona 2, a temperatura deve ser mantida entre 10 a 20 °C abaixo da fusão para materiais semicristalinos e 70 °C acima da Tg para polímeros amorfos (GILES, 2005). Nesta etapa o material é pré-aquecido e comprimido para ser transferido à zona 3, que inicialmente segue temperaturas próximas da anterior, passando à zona 4 onde a temperatura desejada depende de diversos fatores como o projeto da rosca por exemplo. Nas zonas subsequentes, quando disponíveis, é desejável a manutenção da temperatura determinada. Na seção final o objetivo é otimizar a temperatura para manutenção de um bom fluxo pela matriz.

2.4.2 Velocidade de rosca

A velocidade imposta à rosca de uma máquina extrusora é um parâmetro de processo crítico para controle principalmente da mistura, geração de pressão e temperatura de fusão.

A velocidade da rosca determina:

- O percentual de preenchimento da rosca;
- O tempo de residência na extrusora;
- O nível de torque.

Durante a etapa de iniciação do processo (*start-up*), a velocidade da mesma deve ser mantida elevada até que se alcance a taxa de saída de material esperada. Esta técnica previne um aumento excessivo do torque até que se encontre uma taxa de alimentação adequada. O efeito desta velocidade inicial elevada configura principalmente (GILES, 2005):

- Redução do torque;
- Incremento na temperatura de fusão;
- Proporciona melhor mistura;
- Aumento da degradação do polímero devido à energia térmica.

Uma razão para uma redução progressiva da velocidade e consequente aumento do torque é minimizar a temperatura de fusão, resultado do maior cisalhamento a maiores velocidades.

2.4.3 Variáveis de processo e seus efeitos

Algumas regras básicas podem ser seguidas e/ou avaliadas durante o processo de otimização de parâmetros. Na extrusão podemos citar que o aumento da taxa de rendimento resulta em maior percentual de preenchimento da rosca e uma redução no tempo de residência do material. Maiores rendimentos requerem maior torque, gerando maior pressão na matriz, onde normalmente, a temperatura de fusão e energia específica é reduzida.

Incrementando a velocidade de rosca reduz-se o percentual de preenchimento da rosca e o tempo de residência na extrusora. Maiores velocidades resultam em elevada energia específica e temperatura de fusão, com menor torque e pressão gerados. Elevadas temperaturas no canhão reduzem a viscosidade da resina, levando a um menor torque, energia específica e pressão de saída.

O aumento da pressão na saída do material proporciona aumento do torque, energia específica e temperatura de fusão enquanto que a taxa de rendimento é reduzida. Os projetos de rosca podem alterar as taxas de cisalhamento geradas durante o processamento e neste sentido também se configura em uma importante condição a ser avaliada. O balanço das características citadas é o responsável pela obtenção de produtos com características de processo otimizadas, dentre elas o custo, as propriedades físicas e mecânicas, além da estética dos mesmos.

2.5 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A crescente utilização de polímeros biodegradáveis com uso em dispositivos biomédicos está relacionada também ao grande número de aplicações onde é necessário o uso de fármacos para tratamento,

inibição ou ampliação de certas propriedades. Neste sentido torna-se de grande relevância o estudo e principalmente entendimento dos sistemas capazes de conduzir um fármaco até determinado local de interesse ou com determinada velocidade de alcance. Estes são conhecidos como sistemas de liberação de fármacos, sendo os mais comuns os sistemas de liberação controlada e prolongada.

- Liberação controlada: responsáveis pela liberação do fármaco a partir de um determinado tempo, com velocidade constante e manutenção das concentrações plasmáticas com o tempo (AULTON, 2005).
- Liberação prolongada: responsável pela liberação do fármaco de maneira mais lenta quando comparado a métodos convencionais. Assim, possibilita a presença do fármaco em meio fisiológico por um período de tempo mais curto. Neste método a velocidade de liberação não necessariamente é constante, podendo apresentar oscilações (AULTON, 2005).

Desta forma, o desenvolvimento de maneiras diferenciadas de transporte do medicamento no organismo é essencial para que os efeitos desejados sejam atingidos em sua plenitude, reduzindo o risco de intoxicações e dinamizando o tratamento. Não obstante, o uso de sistemas de liberação de fármacos permite aumento da eficiência de fármacos usados na terapêutica atual, bem como favorecer a reintrodução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis. Permite ainda o aprimoramento de novos fármacos. (PORTAL EDUCAÇÃO, 2013).

Nos métodos tradicionais de liberação, o nível de fármaco no sangue se eleva após cada administração e diminui até a próxima, oscilando entre o nível máximo (podendo ser tóxico), e mínimo (não eficaz) (KLAUSS, 2010). Já em um sistema de liberação controlada, é possível a liberação do fármaco no sangue durante um longo período de tempo, mantendo-se constante entre os níveis máximo e mínimo (SUN et al., 2003). Este também apresenta a vantagem de permitir que o fármaco ou substância análoga seja administrado somente em locais de interesse, aumentando sua eficiência. A Figura 46 apresenta os diferentes comportamentos referentes aos principais sistemas de liberação de fármaco em função da concentração plasmática.

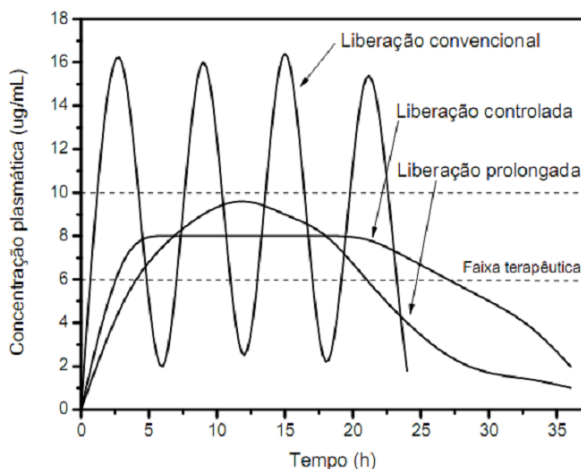


Figura 46 - Comportamento de liberação de fármacos em sistemas de liberação controlada, prolongada e convencional (AULTON, 2005).

Existem diferentes modelos empregados como sistemas de liberação controlada de fármacos, dentre eles pode-se citar os matriciais, além dos reservatórios. Independente do sistema e do tipo de fórmula farmacêutica empregada, o uso de excipientes específicos se faz importante, uma vez que estes geralmente consistem em polímeros com propriedades características como: capacidade de intumescimento, complexação com fármacos e a formação de estruturas porosas ou semipermeáveis (PEZZINI, 2007). Ainda, os mesmos podem ser biodegradáveis ou inertes e se adequarem em termos de suas propriedades mecânicas ao local onde forem implantados.

Nos sistemas tipo matriz, o fármaco está disperso no polímero e o controle da liberação ocorre por meio de diferentes mecanismos: difusão, dissolução, hidratação, precipitação, erosão e/ou degradação (VILLANOVA, 2010). Neste caso a matriz polimérica pode ser insolúvel e o fármaco é liberado geralmente por difusão, como está apresentado na Figura 47. Em se tratando de matrizes hidrofílicas (solúveis), o que regula a liberação é o intumescimento, erosão e difusão (Figura 48). A sigla FF presente nas imagens refere-se ao termo Forma Farmacêutica, utilizado pelo autor.

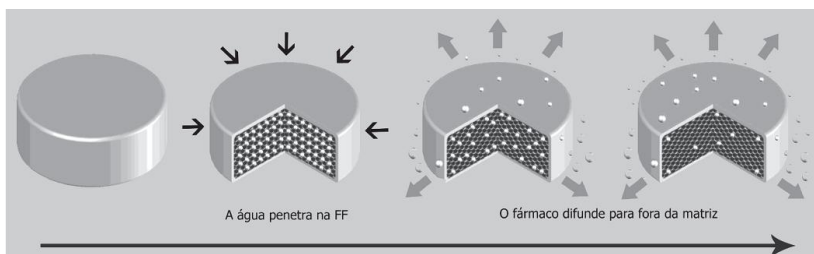


Figura 47 - Exemplo de sistema matriz insolúvel, onde ocorre a dissolução do fármaco e difusão gradual através das paredes (PEZZINI, 2007).

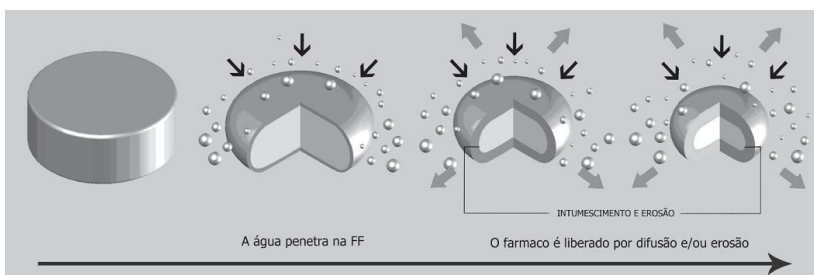


Figura 48 - Exemplo de matriz do tipo solúvel (hidrofílica), onde ocorre hidratação, intumescimento e formação de camada gelificada. O fármaco é liberado quando as camadas de material sofrem erosão (PEZZINI, 2007).

Em sistemas do tipo reservatório têm-se um núcleo de fármaco envolto por uma membrana polimérica que possibilita uma taxa de liberação constante. Esta manutenção é obtida pela utilização de revestimentos de pequena espessura que possibilitam a difusão do fármaco (Figura 49).

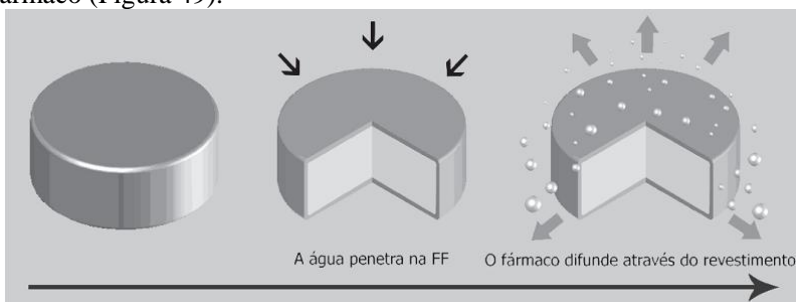


Figura 49 - Exemplo de sistema reservatório. Nesta verifica-se a penetração de água, dissolução do fármaco e difusão do mesmo através da membrana de revestimento (PEZZINI, 2007).

2.6 SULFADIAZINA DE PRATA E IBUPROFENO

Dentre os aspectos relevantes referentes à Sulfadiazina de Prata pode-se citar a resistência bacteriana, reduzida incidência de efeitos colaterais e adversos, custo e principalmente a estabilidade térmica. FAJARDO et al (2013) e seus colaboradores citam que a Sulfadiazina de Prata tem apresentado atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Estafilococos Aureos*. Dentre estes, o primeiro pode provocar complicações mais graves e foi citado como um dos possíveis causadores de infecções hospitalares, que pode se manifestar em cirurgias de introdução de tubos subcutâneos como os pretendidos com este trabalho. Ainda, uma vez que as principais causas de rompimento de nervos são esmagamentos e traumas em geral, nestes locais pode ocorrer dificuldade no transporte de fluidos e drogas por meio dos vasos, fazendo com que a colocação de implantes tubulares auxilie na liberação local destes medicamentos.

O mecanismo de ação da Sulfadiazina de Prata decorre da associação do íon de prata e de acordo com MANGINDAAN (2012), PATEL (2008) e BRANDT et al (2012), a liberação destes íons presentes no composto tende a obstruir o DNA de microorganismos, tornando-se um efetivo agente antimicrobiano. Consiste em uma droga de amplo espectro com poucos casos de resistência bacteriana relacionado ao seu uso, sendo esta efetiva contra *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus*, *Enterobacteriaceae*, *Candida albicans* (AHUJA et al., 2009), além das já citadas anteriormente.

Através de pesquisa realizada por RAAD et al (2011) e seus colaboradores, constatou-se que tubos endotraqueais revestidos com compostos a base de prata reduziram sobremaneira a formação e proliferação dos chamados biofilmes (colônias bacterianas de superfície) nestes componentes. Este mecanismo seria o responsável por uma intensa redução na probabilidade de ocorrência de pneumonia associada à ventilação, muito comum em pacientes que utilizam este tipo de tubo.

A partir de resultados recentes obtidos por ZEPON (2011) através de pesquisas realizadas com o mesmo fármaco utilizado neste trabalho, podem ser analisados alguns resultados importantes obtidos por caracterizações da geometria bem como do comportamento térmico da Sulfadiazina de Prata. Utilizando a técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) determinou-se que as partículas de Sulfadiazina de

Prata apresentam formas e tamanhos irregulares com dimensões que variam de 975 nm a 3,14 μm (ZEPON, 2011). As imagens estão apresentadas na Figura 50.

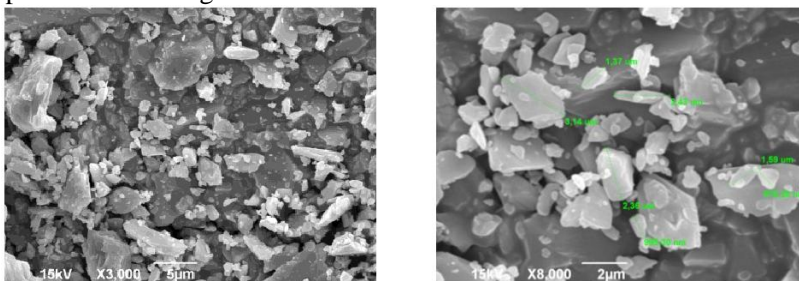


Figura 50 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de partículas de Sulfadiazina de Prata (ZEPON, 2011).

A Figura 51 apresenta as curvas de TGA e DrTGA para a Sulfadiazina de Prata entre 25°C e 650°C. A decomposição do fármaco apresenta um primeiro estágio de perda de massa entre 301°C e 350°C (Tpico ~ 320°C), associado à decomposição da 2-aminopirimidina, seguido pela decomposição do anel aromático e das duas moléculas de dióxido de enxofre entre 475°C e 549°C (Tpico ~ 518°C). O resíduo final composto de prata metálica consiste em 35,52% (ZEPON, 2011). O resultado descrito confirma a manutenção da estabilidade térmica do fármaco durante processamento, uma vez que no presente trabalho as mesmas não são superiores a 140 °C.

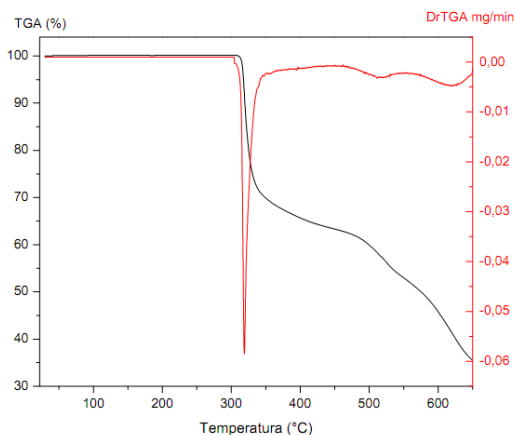


Figura 51 - Curvas de TGA e DrTGA para a Sulfadiazina de Prata (ZEPON, 2011).

O Ibuprofeno geralmente se apresenta em formato acicular e é amplamente utilizado como antiinflamatório e analgésico em doenças ósseas (LIU et al, 2012). Tem sido extensamente utilizado como modelo para sistemas de liberação controlada de fármacos devido a sua curta meia-vida de cerca de 2 horas e boa atividade farmacológica (ONER, 2011). Ainda, segundo SQUILLANTE (2013), é uma droga bastante escolhida para estes sistemas devido à baixa solubilidade em água, alta permeabilidade relativa, baixo custo e baixa incidência de efeitos colaterais.

Dentre as principais propriedades farmacocinéticas do mesmo, sabe-se que o Ibuprofeno apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. O início da ação ocorre em cerca de 25 minutos. A taxa de ligação protéica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada (BULAS.MED, 2013).

Apesar do fato de o fármaco apresentar forte tendência de fusão durante o processamento, o Ibuprofeno, de acordo com KHAN (2011) é um tipo de droga anfifílica, ou seja, apresenta tanto extremidade hidrofílica quanto lipofílica. Esta característica facilita a interação do mesmo com os materiais poliméricos dentre eles a policaprolactona. Ainda, segundo o autor, esta interação é chave para a formulação correta de dispositivos dispersores de fármaco.

A Figura 52 apresenta uma imagem obtida através de microscopia eletrônica de varredura do Ibuprofeno particulado utilizado no trabalho. De acordo com as medições realizadas percebe-se que o material apresenta tamanho médio de partículas de 100µm, com alguns fragmentos de tamanhos bastante inferiores aderidos aos mesmos. De modo geral as partículas apresentaram formatos irregulares.

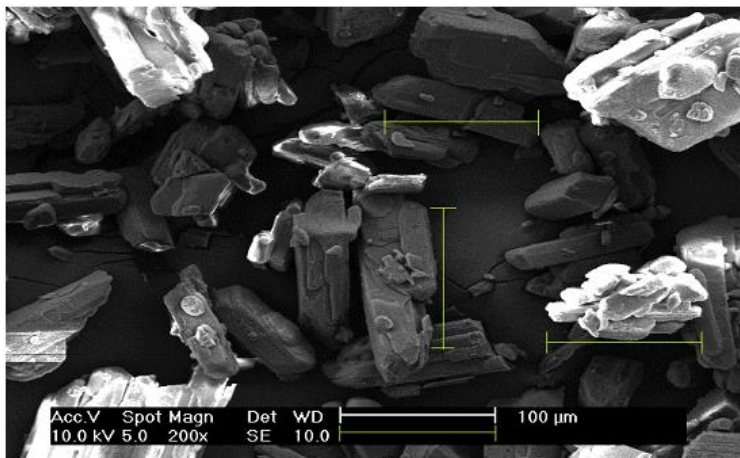


Figura 52 - Micrografia do Ibuprofeno em pó utilizado no trabalho (CARDENUTO, 2013).

A Figura 53 apresenta uma análise termogravimétrica exploratória do Ibuprofeno. Pela análise da mesma pode-se destacar como informações principais a fusão do fármaco a cerca de 70 °C e sua degradação que inicia acima de 220 °C. Novamente os resultados evidenciam que na faixa de temperatura de trabalho a ser estudada (120 a 140 °C) ocorre apenas a fusão do material, sem a aproximação da temperatura de degradação.

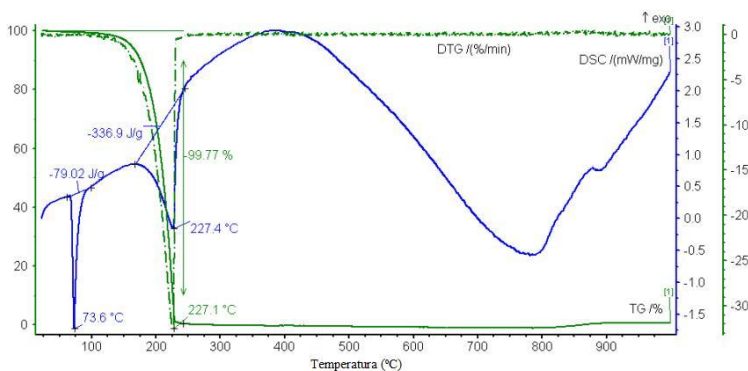


Figura 53 - Análise termogravimétrica exploratória do Ibuprofeno (VAZ, 2012).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS UTILIZADOS

3.1.1 Policaprolactona (PCL)

No presente trabalho fez-se o uso de uma poli(ϵ -caprolactona) referência 440744 proveniente da Sigma-Aldrich, U.S.A. adquirida na forma de pellets com diâmetro médio de 3mm. Peso molecular médio (M_n) na faixa entre 70.000 – 90.000 g/mol determinado pela técnica de GPC. Polidispersidade inferior a 2.

O material apresenta Tg de -60°C , temperatura de fusão de cerca de 60°C e índice de fluidez com valores entre 2 e 4 g/10min a uma temperatura de 160°C com peso de 5kg (SIGMA-ALDRICH, 2013). A PCL apresenta picos de difração referentes aos planos 110 e 200 em 2θ iguais a $21,52^\circ$ e $23,96^\circ$ referente a fase de estrutura ortorrômbica (JIANG, 2001). Os mesmos podem ser vistos na Figura 54. O grau de cristalinidade obtido por integração de múltiplos picos foi de 30%.

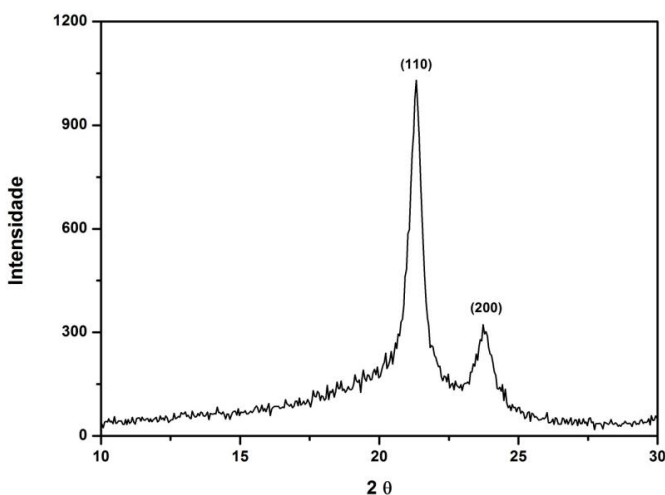


Figura 54 - Difratograma de raios X da policaprolactona pura (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 55 apresenta uma curva de calorimetria diferencial de varredura para a policaprolactona. Nesta, definiu-se o ponto de fusão da mesma em $59,60^\circ\text{C}$.

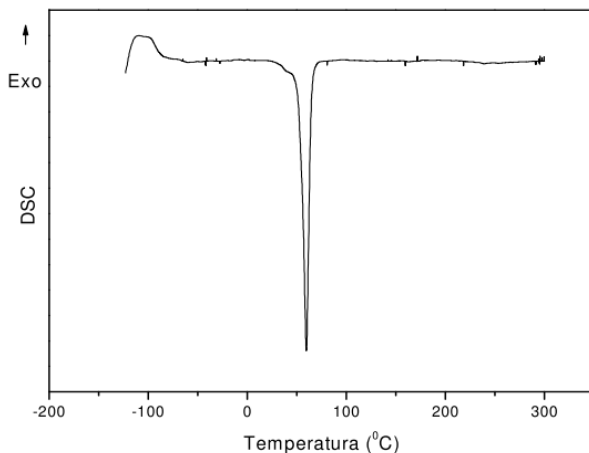


Figura 55 - Curva de calorimetria diferencial de varredura para a policaprolactona em pellet (KLAUSS, 2010).

A Figura 56 apresenta a curva de perda de massa da PCL evidenciando sua boa estabilidade térmica até temperaturas próximas a 350 °C, quando submetida à atmosfera oxidante.

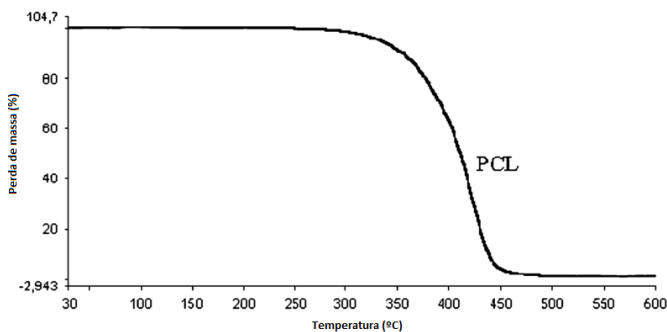


Figura 56 - Curva de perda de massa da PCL em função da temperatura (CHIONO et al, 2009).

3.1.2 Sulfadiazina de Prata (SAg)

O antibiótico a ser empregado neste estudo foi selecionado a partir de alguns aspectos relevantes em termos de sua aplicação e características frente às condições de processamento. Para tanto optou-se pela Sulfadiazina de Prata fornecida pela Henripharma.

A Sulfadiazina de Prata é um agente bacteriostático tópico da classe das sulfonamidas. Foi desenvolvida por Charles L. Fox Jr., da Universidade de Columbia através da associação do nitrato de prata e da sulfadiazina, dando origem a um composto extremamente efetivo contra infecções aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), em 1973. (RAGONHA et al., 2005).

A Sulfadiazina de Prata apresenta uma massa molar de 357,14 g/mol, se encontra disposta na forma de pó cristalino de coloração branca à ligeiramente amarelada. Praticamente insolúvel em água, etanol, éter e clorofórmio (USP, 2007). Sua estrutura química está apresentada na Figura 57.

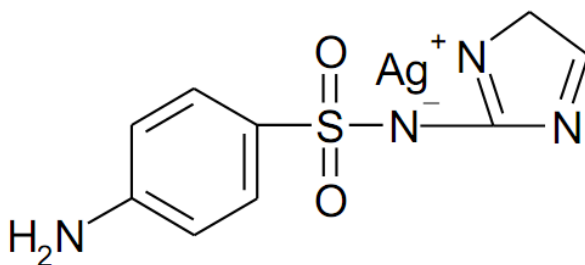


Figura 57 - Estrutura química da Sulfadiazina de Prata (USP, 2007).

A Figura 58 apresenta o difratograma de raios X obtido a partir do pó de Sulfadiazina de Prata. Com este gráfico foi possível calcular um percentual de cristalinidade com valor próximo a 57%. Os picos característicos principais referem-se respectivamente aos ângulos 2θ : 8,77°; 10,19°; 16,09°; 18,45°; 19,83°; 20,65°; 24,29° e 27,83°. Resultados semelhantes foram obtidos por ARAUJO (2010).

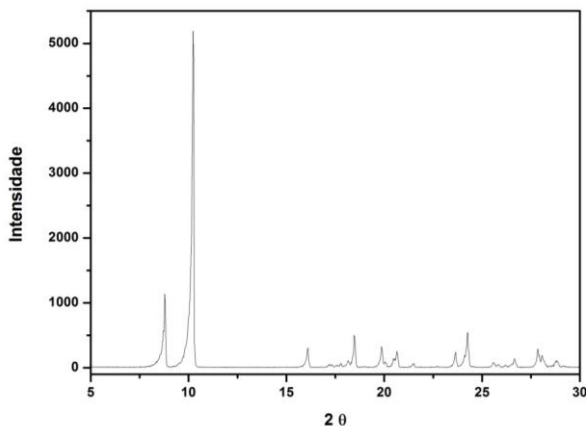


Figura 58 - Difratoograma de raios X do antibiótico Sulfadiazina de Prata (AUTORIA PRÓPRIA).

3.1.3 Ibuprofeno (IBP)

Para o antiinflamatório utilizado neste estudo buscou-se um produto que apresentasse uma gama variada de atuação e ainda propriedades distintas sob aquecimento quando comparado a Sulfadiazina de Prata. Assim, optou-se pelo Ibuprofeno distribuído pela Pharmanostra que consiste em um antiinflamatório, analgésico e antitérmico, do grupo dos antiinflamatórios não-esteróides, atuantes em inflamações agudas e crônicas.

A fórmula química do Ibuprofeno é $C_{13}H_{18}O_2$ e sua massa molar é de $206.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sua aparência é de um pó cristalino branco ou cristais incolores com densidade de cerca de $1,175 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. De acordo com GRYCZKE et al (2011) e seus colaboradores, o ponto de fusão obtido através do ensaio de calorimetria diferencial de varredura (DSC) considerando uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, foi de $77,36 \text{ }^{\circ}\text{C}$. É praticamente insolúvel em água (PUBCHEM, 2013). A Figura 59 apresenta a estrutura química do Ibuprofeno.

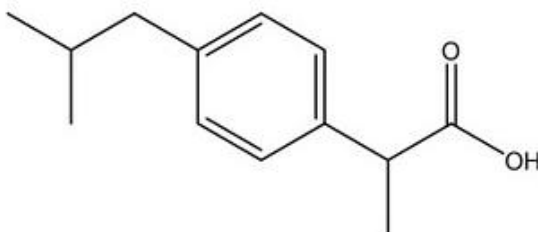


Figura 59 - Estrutura química do Ibuprofeno (PUBCHEM, 2013).

A Figura 60 apresenta o difratograma de raios X obtido a partir do pó de Ibuprofeno. Como o auxílio do mesmo foi possível calcular um grau de cristalinidade correspondente a 85%. Os picos característicos encontrados referem-se respectivamente aos ângulos 2θ : 6,18°; 12,26°; 16,68° e 20,40° (BIDONE, 2008).

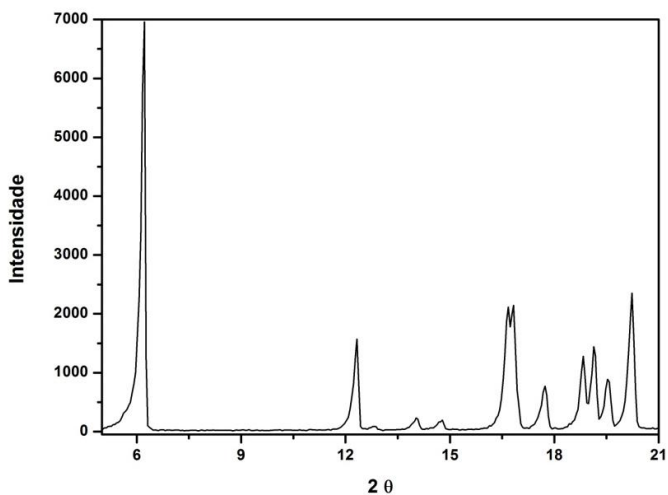


Figura 60 - Difratograma de Raios X do antiinflamatório Ibuprofeno (AUTORIA PRÓPRIA).

3.2 DESENVOLVIMENTO DA TÉCNICA E DEFINIÇÃO DOS LIMITES DE PROCESSAMENTO

3.2.1 Adequação do equipamento para extrusão de fármacos e variáveis de processo

O equipamento laboratorial utilizado foi uma extrusora monorotacional da AX plásticos modelo LAB-14 com L/D de 20 disponível no laboratório Cimject da UFSC. Dentro das limitações do equipamento, os parâmetros de processo passíveis de alteração e controle consistem na temperatura das 3 zonas de aquecimento e a velocidade de movimentação da rosca, controlada no painel em rotações por minuto. A temperatura de resfriamento do material durante sua passagem pelo banho seria outra importante variável, porém uma vez que o material selecionado para o trabalho é susceptível a degradação hidrolítica e ainda, levando em consideração a incorporação de fármaco, a passagem por um líquido poderia influenciar sobremaneira na quantidade de fármaco presente no componente final. Assim, decidiu-se optar pelo resfriamento das amostras ao ar, sem qualquer contato com líquidos.

Obter um tubo da maneira convencional parecia inviável após a exclusão do sistema de resfriamento por água. Então optou-se pela adaptação do processo convencional. O primeiro passo foi adaptar um cabeçote de extrusão de tubos de pequeno diâmetro, cujas dimensões principais são o diâmetro externo de 9,10 mm e diâmetro interno do torpedo de 7,85 mm, perfazendo uma espessura de parede inicial de 1,25 mm. A alternativa encontrada após alguns testes foi realizar uma extrusão vertical, proporcionando a formação do tubo com auxílio de uma entrada de ar lateral localizada no cabeçote. A razão de estiramento calculada a partir de definição estabelecida por (GILES, 2005) e que compreende diâmetros iniciais e finais do tubo e torpedo, foi de 4,11. Não foram utilizados calibradores devido a técnica diferenciada de extrusão. A Figura 61 apresenta um esboço da solução encontrada para fabricação dos tubos poliméricos.

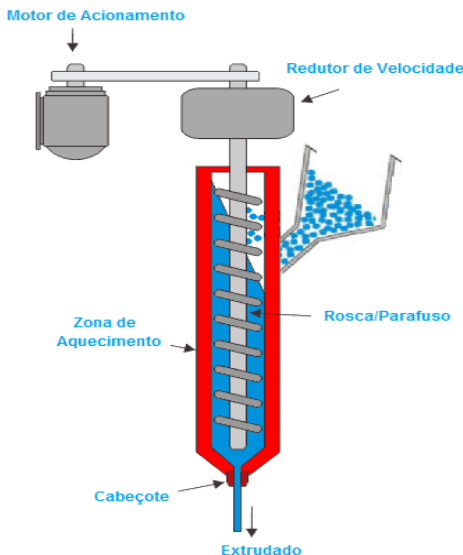


Figura 61 - Solução planejada para obtenção dos tubos sem necessidade de resfriamento por água (AUTORIA PRÓPRIA).

Deste modo a própria força da gravidade, de modo constante, estira o tubo formado a partir de uma altura pré-determinada, favorecendo em muito a manutenção das características geométricas dos componentes obtidos. Em trabalho publicado por CHIONO et al (2009), os autores utilizaram uma técnica semelhante para obtenção de tubos de policaprolactona. Os mesmos evidenciaram nos resultados que os tubos obtidos possuíam boa manutenção de suas dimensões e formato.

A Figura 62 apresenta uma visão geral do equipamento utilizado durante o trabalho, após sua verticalização e demais adaptações necessárias à obtenção favorável de tubos poliméricos. A Figura 63 mostra em detalhes, o cabeçote de extrusão utilizado para fabricação dos componentes. Ainda, a mangueira adaptada refere-se a entrada de ar necessário a manutenção da abertura interna do tubo.



Figura 62 - Equipamento disposto verticalmente adaptado para fabricação de tubos (AUTORIA PRÓPRIA).



Figura 63 - Detalhe do cabeçote de extrusão com a entrada de ar pressurizado (AUTORIA PRÓPRIA).

3.2.2 Definição das condições de processamento

A temperatura de processamento consiste em um dos mais relevantes parâmetros de processo. Após verificação prévia em alguns trabalhos publicados (LABIDI, 2010) e (VILLMOW, 2010), observou-se que as temperaturas utilizadas se encontram na ordem de 110 a 140 °C, dependendo do tipo de processo utilizado. Os valores praticados destoam da temperatura de fusão média de 60 °C das policaprolactonas.

Utilizando material moído com intuito de economizar os pellets, foram realizados os primeiros testes no equipamento de extrusão. Iniciou-se com o valor máximo encontrado na literatura, ou seja, 140 °C. Nesta o material é extrudado favoravelmente e sem degradação visual ou amarelamento. Com aumento da mesma para cerca de 150 °C, o material já apresentava sinais de queima mesmo utilizando velocidades mais elevadas de processo. A partir desta, a temperatura foi reduzida para 130 °C que se mostrou bastante facilitada e na sequência para 120 °C, sendo que nesta temperatura o equipamento já apresentou sinais de dificuldade em expulsar o material pela matriz. Fato este relacionado provavelmente ao elevado incremento da viscosidade e a pequena potência do motor que equipa a máquina. Acerca de 110 °C não se verificou plastificação do material. Assim, o valor de 120 °C foi tomado como limite inferior com intuito de garantir processabilidade sem provocar possíveis avarias ao equipamento.

Em relação à velocidade da rosca, primeiramente foi verificado o limite de operação da máquina com material em fase de plastificação no seu canhão. Neste primeiro momento o limite inferior de 15 rpm foi definido com mínimo necessário para que a rosca mantivesse seu giro de maneira estável. Já como limite superior, a rotação de 45 rpm foi estabelecida, uma vez que esta se mostrava no limiar do tempo necessário para plastificar o material. Após esta etapa preliminar passou-se a analisar a capacidade de manutenção da forma dos tubos com este intervalo de velocidades. Como o processo foi adaptado para uma extrusão vertical auxiliada pela força da gravidade, a velocidade de saída do material tem maior importância. À medida que o material é extrudado e a altura até seu recolhimento é limitada, necessita-se que o tempo seja ao menos suficiente para que haja a manutenção da forma do tubo, sem amassamento devido ao elevado estado de amolecimento. Referente a este requisito, a velocidade ficou superiormente limitada a 25 rpm.

Porém, apesar de ser possível obter alguma geometria, estes dois extremos não apresentaram bons resultados. Com 15 rpm o material ficou fragilizado, quebradiço e a rosca não conseguia manter sua movimentação constante. Com 25 rpm analisou-se que a velocidade de saída de material do cabeçote era maior que a capacidade de estiramento do tubo, obtendo-se um diâmetro muito elevado e novamente apresentando elevado grau de fragilização. Ao final estabeleceu-se um intervalo de velocidade da rosca entre 17 e 23 rpm como passíveis de estudo mais detalhado.

3.2.3 Projeto estatístico

Com o intuito de verificar de maneira integral a interação entre as variáveis optou-se pelo uso de um projeto fatorial completo que confronta todas as variáveis entre si. A Tabela 1 apresenta os fatores e níveis utilizados na primeira parte dos experimentos. O presente projeto fatorial completo foi utilizado apenas na avaliação de propriedades mecânicas mais usuais, bem como na determinação da resistência a fadiga.

Tabela 1 - Fatores e níveis experimentais utilizados no projeto fatorial completo.

<i>Fatores</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Intermediário</i>	<i>Máximo</i>	<i>Níveis</i>	<i>Unidades</i>
Temperatura do polímero	120,0	130,0	140,0	3	°C
Velocidade da rosca	17,0	20,0	23,0	3	rpm
Fármaco	0,0	-	15,0	2	%

Ensaio mais específicos e com maior custo foram conduzidos utilizando amostras fabricadas com a combinação de níveis extremos. Tal medida tornou-se necessária para redução do número de amostras e prospectou-se favorável uma vez que testes preliminares indicaram pequena significância dos níveis intermediários empregados no projeto experimental principal.

3.3 MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Esta seção é dedicada à apresentação dos ensaios e métodos utilizados para avaliação das propriedades das estruturas tubulares fabricadas em PCL, PCL com incorporação de Sulfadiazina de Prata

(PCL/SAg) e PCL com incorporação de Ibuprofeno (PCL/IBP). Tendo em vista que alguns ensaios demandam maior tempo, custo e desgaste do equipamento para sua realização foi necessária a seleção de combinações de parâmetros de processamento mais representativas visando manter a base necessária para discussão dos resultados. Em casos mais específicos, certos testes foram realizados para apenas uma combinação. Assim, visando um maior esclarecimento sobre quais amostras foram testadas em cada ensaio, criou-se a Figura 64. Esta apresenta as combinações submetidas a cada teste, sendo: fatorial completo todas as nove combinações apresentadas na tabela 1, os extremos de processo (17 rpm/120 °C, 23 rpm/120 °C, 17 rpm/140 °C e 23 rpm/140 °C) e o ponto intermediário a combinação 20 rpm/130 °C. Para todos os ensaios mecânicos foram testadas três amostras após a estabilização das condições experimentais, resultando em um total de quatro amostras (n=4).

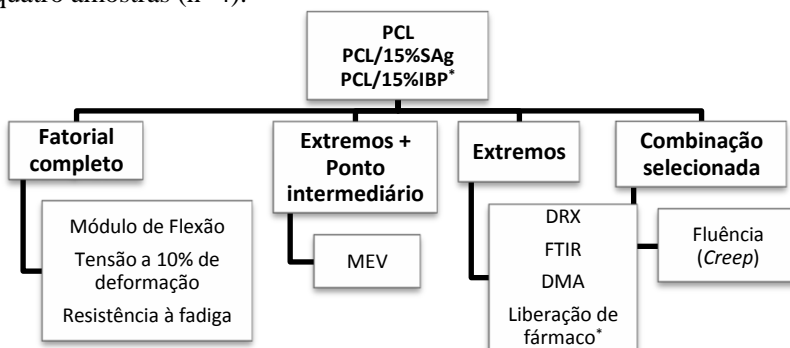


Figura 64 - Fluxograma apresentando as diferentes combinações de parâmetros de processamento avaliadas em cada ensaio para as três composições estudadas neste trabalho.

3.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O modelo do microscópio utilizado foi XL 30 Phillips, com fonte de elétrons de tungstênio e detector de elétrons secundários e retroespalhados, localizado no Laboratório de Caracterização de Materiais (LCM) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. Para análise de fratura, as amostras foram fraturadas mecanicamente em nitrogênio líquido (fratura criogênica). Todas as amostras antes de serem analisadas por MEV necessitaram ser recobertas com uma fina camada de ouro através de um metalizador modelo D2 Diode Sputtering System. Foi utilizado também o microscópio eletrônico de varredura modelo

JEOL JSM-6390LV disponibilizado pelo laboratório central de microscopia eletrônica (LCME) onde se realizou as análises das superfícies interna e externa dos tubos.

3.3.2 Difração de Raios X (DRX)

Para estimar variações na cristalinidade dos materiais em função do processamento, foram realizadas análises de difração de raios X, em um aparelho XPert Phillips com radiação de cobre $K\alpha$ a 40 kV e 30 mA, pertencente ao Laboratório de Caracterização de Materiais (LCM) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. A varredura foi obtida em $2\theta = 5$ a 40° diretamente na superfície das amostras tubulares posicionadas e niveladas horizontalmente com auxílio de um gabarito.

3.3.3 Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Para avaliação do fármaco antes e após processamento utilizou-se um espectrômetro de infravermelho da marca Bomem MB100. Realizou-se uma varredura de 4000 a 600 cm^{-1} . Para avaliação do fármaco após o processamento, o mesmo necessitou ser extraído da matriz polimérica para facilitar a correlação e interpretação dos espectros. As amostras foram cortadas em pequenos pedaços de 100 mg, em seguida as mesmas foram acondicionadas em um béquero com 10 ml de metanol. Ambos foram mantidos em banho ultrassônico por uma hora. A solução foi filtrada e o metanol evaporado em rotavapor Heidolph VV2000. O Ibuprofeno foi recuperado e mantido em dessecador até análise de FTIR.

Foi utilizado também o equipamento disponível no laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm), onde explorou-se a técnica de reflectância total atenuada (ATR), com varredura diretamente na superfície das amostras na faixa entre 4000 e 450 cm^{-1} .

3.3.4 Ensaio quase-estático de flexão

Primeiramente foi criado um método de posicionamento de insertos metálicos cilíndricos nas extremidades de cada tubo a fim de evitar o esmagamento dos mesmos em virtude da ação das garras do equipamento. Os insertos foram obtidos pela secção de arames em diâmetros variados. Os mesmos foram testados nos tubos e após algumas análises verificou-se a eficácia do método, pois ocorreu repetição dos resultados e a não danificação dos tubos. A Figura 65

contém a representação esquemática do artifício descrito e utilizado para realização dos ensaios mecânicos sem que ocorresse deformação das amostras durante a etapa de fixação nas garras.

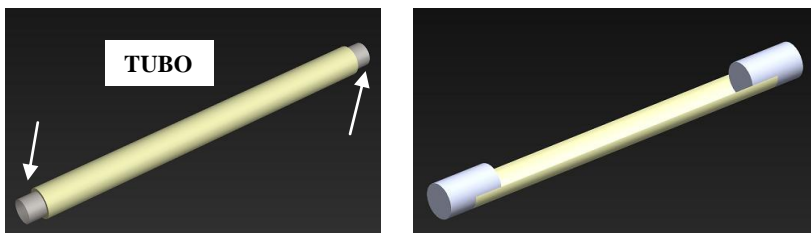


Figura 65 - Representações esquemáticas da solução encontrada para realização dos ensaios mecânicos nos tubos. A esquerda está apresentado o tubo na porção central e os insertos posicionados indicados pelas setas brancas. A direita está apresentada uma imagem contendo um tubo seccionado longitudinalmente (AUTORIA PRÓPRIA).

Utilizou-se o equipamento DMA Q800 da TA instruments localizado no laboratório Cimject –UFSC, com a garra *single cantilever* que proporciona tanto esforços de tração quanto compressão na amostra. No programa é possível selecionar a opção de utilização de amostras tubulares onde se fornece os diâmetros interno, externo além do comprimento útil da mesma. Os parâmetros utilizados foram: temperatura do ensaio equilibrada em 30 °C, com isoterma de 1 minuto e rampa de força aplicando 2N/min. O equipamento proporciona uma força máxima de 18N, porém como as amostras são de material flexível os ensaios finalizaram quando a deformação chegava a 23,950mm entre garras. Assim, além do valor correspondente ao módulo de flexão foi tomado como comparação a tensão no ponto de 15% de deformação. A Figura 66 apresenta o modo de ensaio *single cantilever* e a equação utilizada pelo equipamento para o cálculo de força. Onde, F é a força, E o módulo de elasticidade, I o momento de inércia em flexão, L o comprimento da viga em balanço e x o deslocamento da ponta.

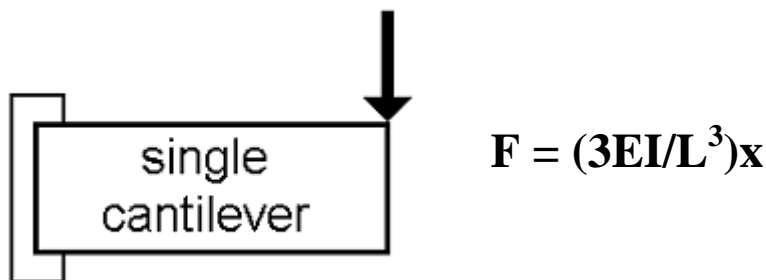


Figura 66: Imagem representativa do modo de deformação utilizado nos ensaios (esquerda), bem como a equação utilizada para o cálculo da força (direita). (TA INSTRUMENTS, 2013).

3.3.5 Ensaio de Fadiga

Para obtenção do comportamento dos tubos sob fadiga, utilizou-se o equipamento DMA descrito anteriormente, porém em outro módulo de análise. Os tubos foram presos na garra *single cantilever* com auxílio de insertos metálicos nas extremidades e submetidos a uma amplitude de deslocamento de 750 µm para cada componente (ascendente e descendente). Considerando a soma das componentes do ensaio, verifica-se que a deformação aplicada é bastante severa e foi assim determinada para visualizar mudanças de comportamento dos tubos em tempos mais curtos. A frequência aplicada foi de 1 Hz. Ainda, a temperatura foi mantida constante em 37 °C para simular sua estadia no interior do corpo humano.

3.3.6 Ensaios dinâmico mecânicos (DMA)

Por meio de um ensaio dinâmico de flexão em dois pontos (*single cantilever*), determinou-se o comportamento do módulo de armazenamento (E'), módulo de dissipação viscosa (E'') e o fator de perda ($\tan\delta$) para tubos sob as condições experimentais relativas a valores extremos de temperatura e velocidade da rosca.

Os ensaios foram realizados no equipamento T.A. INSTRUMENTS DMA Q800, do laboratório CIMJECT, com frequência de 1 Hz, deformação de 0,3 %, com taxa de aquecimento de 3 °C/min, varrendo a faixa de temperaturas de -80 °C a 80 °C.

3.3.7 Comportamento sob fluência

Os ensaios foram realizados em DMA Q800 da Ta instruments com a garra *single cantilever*. Foram utilizadas as seguintes condições: temperatura do ensaio de 37 °C objetivando maior semelhança com as condições do corpo humano e tensão de 15 MPa. Esta tensão foi aplicada instantaneamente durante 15 minutos, sendo monitorada sua recuperação durante 30 minutos após o alívio da tensão. Esta condição foi repetida 05 (cinco) vezes sequencialmente na mesma amostra, objetivando comportamento a longo termo.

3.3.8 Ensaio de liberação do Ibuprofeno

Para as medidas de liberação do fármaco, os corpos de prova e os dispositivos tipo reservatório foram colocados em frascos devidamente selados e identificados, com 20 mL de solução tampão fosfato pH 7,4. Os frascos eram agitados horizontalmente (60 Hz) e mantidos a uma temperatura de 37 °C. A cada 48 horas retirava-se todo o líquido dos frascos e preenchia-se novamente com 20 mL da solução tampão. Após as coletas, as amostras foram analisadas por espectrofotometria no UV (246nm).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 FABRICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/SAG

Esta seção está dedicada à discussão e comparação das amostras obtidas a partir de policaprolactona pura, citada no decorrer do texto como PCL e amostras fabricadas em policaprolactona com adição de 15% de Sulfadiazina de Prata, referenciadas como (PCL/SAg).

4.1.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura

Um dos principais objetivos específicos deste trabalho consiste em avaliar o processo de fabricação por extrusão, que diferente de métodos laboratoriais de dissolução e extração de solventes é uma técnica industrial para obtenção de tubos em maior quantidade. Após a realização de imagens da superfície transversal dos tubos, obtidas através de fratura criogênica, analisou-se a circularidade, diâmetros e espessuras de parede obtidas com as diferentes composições de materiais empregadas. A Figura 67 apresenta uma vista geral dos tubos processados com policaprolactona (a) e policaprolactona/Sulfadiazina de Prata (b).

Os diâmetros mensurados foram da ordem de 1,5 mm ($\pm 0,3$ mm), devido principalmente a mudança das características reológicas das mesmas após a inserção do fármaco. Relativo às espessuras de parede produzidas, a mesma passou de 1,25mm na saída da matriz, para cerca de 250 μ m nas amostras finais. Esta redução se deu pelo estiramento do extrudado em uma altura de 1(um) metro entre a ponta do cabeçote e a superfície utilizada como suporte dos tubos. Em trabalho de GÁMEZ SAZO et al (2012) e seus colaboradores, foi obtido tubos de gelatina por método indireto de fabricação com espessuras de parede de 500 μ m, sendo que os mesmos ainda passavam por uma etapa de desidratação posterior. Este dado evidencia a aproximação dimensional dos tubos para a aplicação proposta.

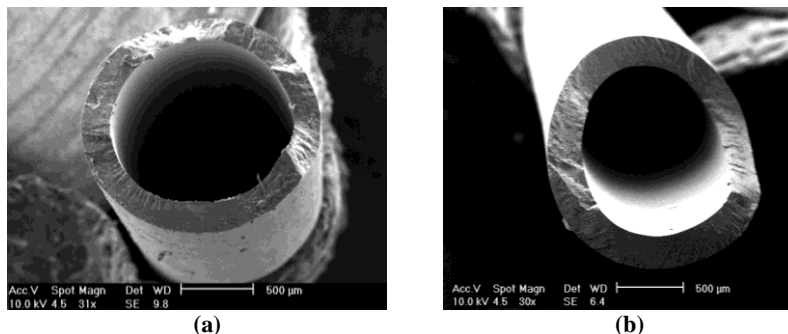


Figura 67 - Imagens da seção transversal de tubos obtidos a partir de diferentes composições. PCL pura (a), PCL/SAg (b) (AUTORIA PRÓPRIA).

Para uma avaliação inicial das condições microestruturais selecionou-se o aumento intermediário de 240X visando neste momento o comparativo entre as diferentes combinações de parâmetros de processo para uma mesma mistura. Ressalta-se que as análises foram obtidas a partir de amostras fabricadas com combinações extremas dos parâmetros de processo (velocidade de rosca e temperatura do material), além de um ponto intermediário para facilitar o comparativo entre as mesmas. A Figura 68 apresenta imagens destas diferentes combinações para tubos de policaprolactona extrudados. De modo geral as amostras apresentaram boa densificação, com exceção da combinação (17 rpm/120 °C) que apresentou algumas bolhas. Acredita-se que este efeito foi propiciado pelo fato da combinação de parâmetros não gerar uma plastificação efetiva do material, a qual foi notada desde o momento dos testes iniciais e da determinação da janela de processo mais adequada. Algumas imagens apresentaram irregularidades ou fendas na sua superfície, porém, estas podem estar relacionadas à própria fratura e não as características reais do material.

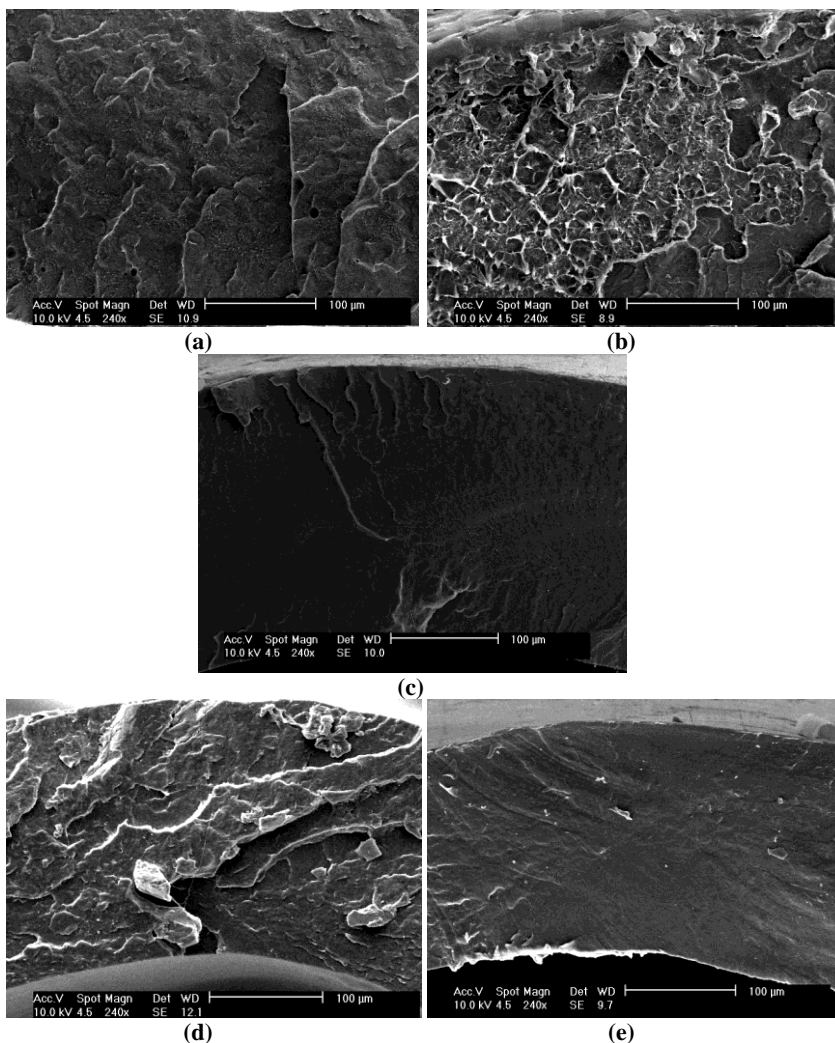


Figura 68 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 69 busca o mesmo comparativo descrito anteriormente, agora para o material com incorporação do fármaco antibiótico Sulfadiazina de Prata. Novamente uma boa densificação foi obtida, com o aparecimento de alguns pequenos poros e fendas quando praticadas velocidades superiores a 20 rpm. Isto mostra a influência da

plastificação e homogeneização. As superfícies geradas a partir de amostras processadas com temperatura mais elevadas (140 °C) apresentaram fraturas mais irregulares quando comparadas as demais.

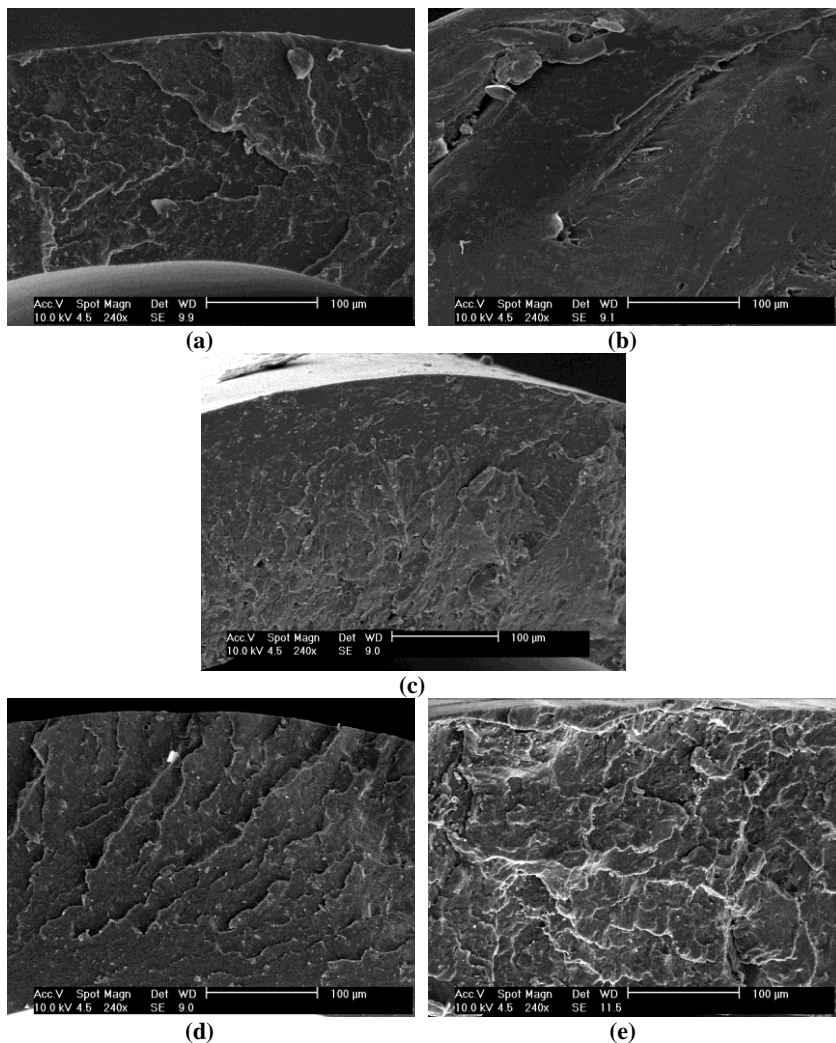


Figura 69 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL/SAg obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).

O próximo passo após a verificação das características microestruturais da matriz polimérica com e sem fármaco, consistiu na investigação da dispersão das partículas ou fases correspondente ao fármaco inserido à matriz de policaprolactona. Neste caso, preferiu-se analisar imagens com aumentos da ordem de 1000X, nos quais foi possível averiguar a localização e estado do fármaco. A dispersão vista nas imagens da Figura 70 pode ser descrita como suficiente uma vez que são encontradas partículas isoladas de Sulfadiazina de Prata em diversos pontos e nas cinco combinações de parâmetros avaliadas. A amostra fabricada com o par (23 rpm/120 °C) demonstrou uma distribuição mais deficitária pois percebe-se claramente a presença de pequenos aglomerados. Encontrou-se partículas bastante irregulares e outras perfeitamente esféricas. De modo geral uma melhor distribuição foi obtida com temperaturas superiores a 120 °C independente da velocidade imposta durante a fabricação.

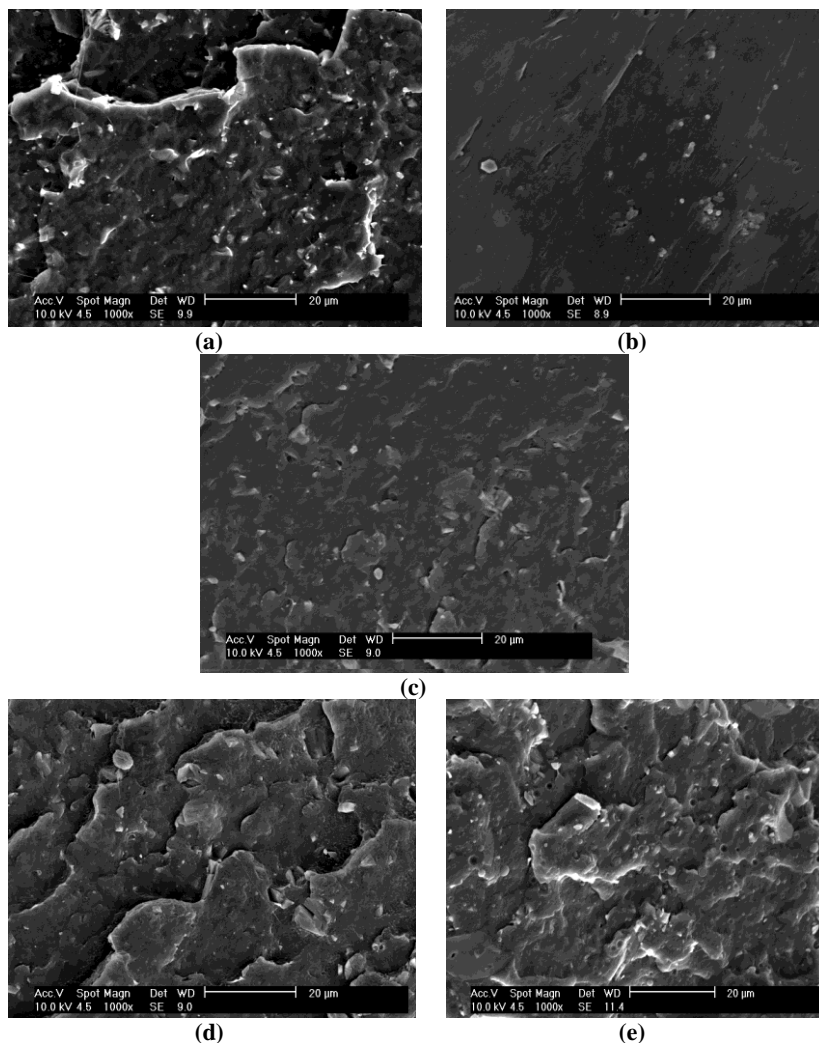


Figura 70 - Micrografias da superfície de fratura de tubos de PCL/SAG obtidos com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 1000X (AUTORIA PRÓPRIA).

Em aumentos da ordem de 2000X, a Figura 71 representa mais claramente a presença de partículas de Sulfadiazina de Prata com diferentes geometrias, dispersão satisfatória e apenas alguns pequenos aglomerados. A imagem representada pela Figura 72 mostra uma região com pequena distribuição do fármaco, porém com todas as partículas isoladas individualmente mostrando grande capacidade de

molhabilidade do polímero sobre o antibiótico. Ainda, as partículas medidas com auxílio do software específico do microscópio revelaram um diâmetro médio de 2 μm . Os poros visualizados são na verdade locais onde houve destacamento das partículas esféricas do fármaco.

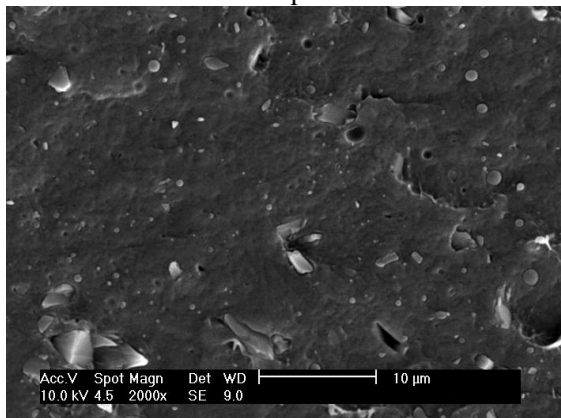


Figura 71 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/SAg processada a 17 rpm/140 $^{\circ}\text{C}$ (AUTORIA PRÓPRIA).

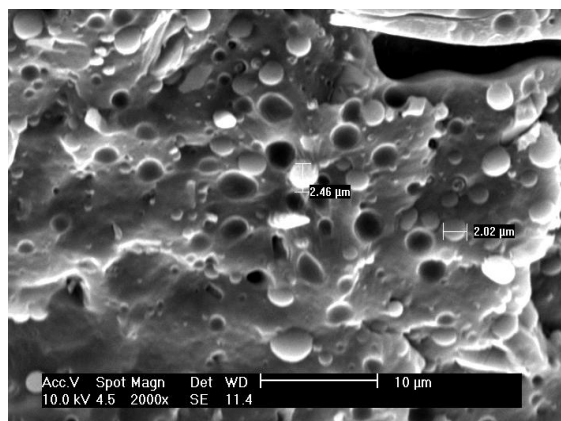


Figura 72 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/SAg processada a 17 rpm/120 $^{\circ}\text{C}$ (AUTORIA PRÓPRIA).

Com o intuito de identificar as partículas analisadas como sendo de fármaco, realizou-se uma análise química através da técnica de EDS (espectroscopia de energia dispersiva) durante a obtenção das imagens. A mesma está apresentada na Figura 73, que destaca a ocorrência de diversos picos de prata (Ag), elemento característico do fármaco.

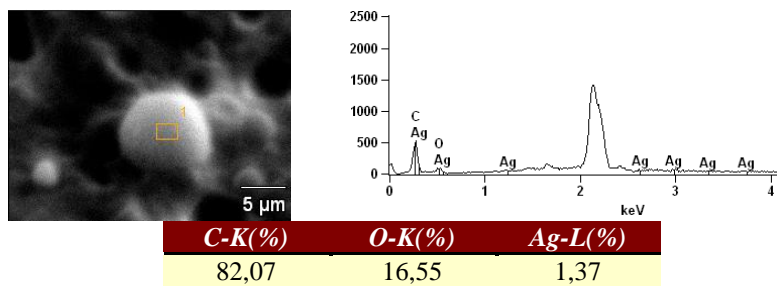


Figura 73 - Análise química de partícula de Sulfadiazina de Prata identificando a ocorrência de prata nas inclusões verificadas na matriz polimérica (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 74 apresenta imagens obtidas da região externa dos tubos de policaprolactona visualizadas em dois aumentos distintos (120 e 2000X). Estes aumentos foram selecionados devido a possibilidade de análise de regiões abrangentes, além de pontos mais específicos com o intuito de verificar a textura de superfície obtida. Nas imagens contidas nas letras (a) e (b) as amostras foram processadas com velocidade de 17 rpm e temperaturas baixas (120 °C). Com o aumento menor vê-se uma textura mais rugosa da superfície que pode ser explicada pela falta de homogeneização devido à baixa temperatura, revelando o que havia sido explanado na seção de materiais e métodos, onde verificou-se que abaixo de 120 °C não foi possível a obtenção de estruturas tubulares estáveis devido a não plastificação do material. Porém, observando o aumento de 2000X verifica-se uma superfície mais lisa evidenciando que a rugosidade discutida anteriormente refere-se a descontinuidades de maiores dimensões. Pela análise das amostras processadas a 23 rpm e 120 °C, percebe-se uma textura de superfície com menos irregularidades. Pode-se atribuir este fato ao aumento do cisalhamento gerado no material devido a esta velocidade mais elevada, que se reflete em aumento da temperatura do mesmo. Em temperaturas mais elevadas (140 °C) a superfície manteve-se com pouca irregularidade independente da velocidade utilizada.

Nas imagens referentes às letras (c), (e) e (g) foram encontradas linhas de fluxo. Estas se devem a fluxo de material na direção de extrusão. Estas linhas ou pequenas canaletas podem ocasionar diferenças no crescimento de células. Uma vez que estas estruturas são externas, texturas menos irregulares se tornam mais favoráveis por dificultar a adesão e o crescimento de células epiteliais que podem ser causa de infecções após o implante dos dispositivos tubulares (ICHIARA, 2008).

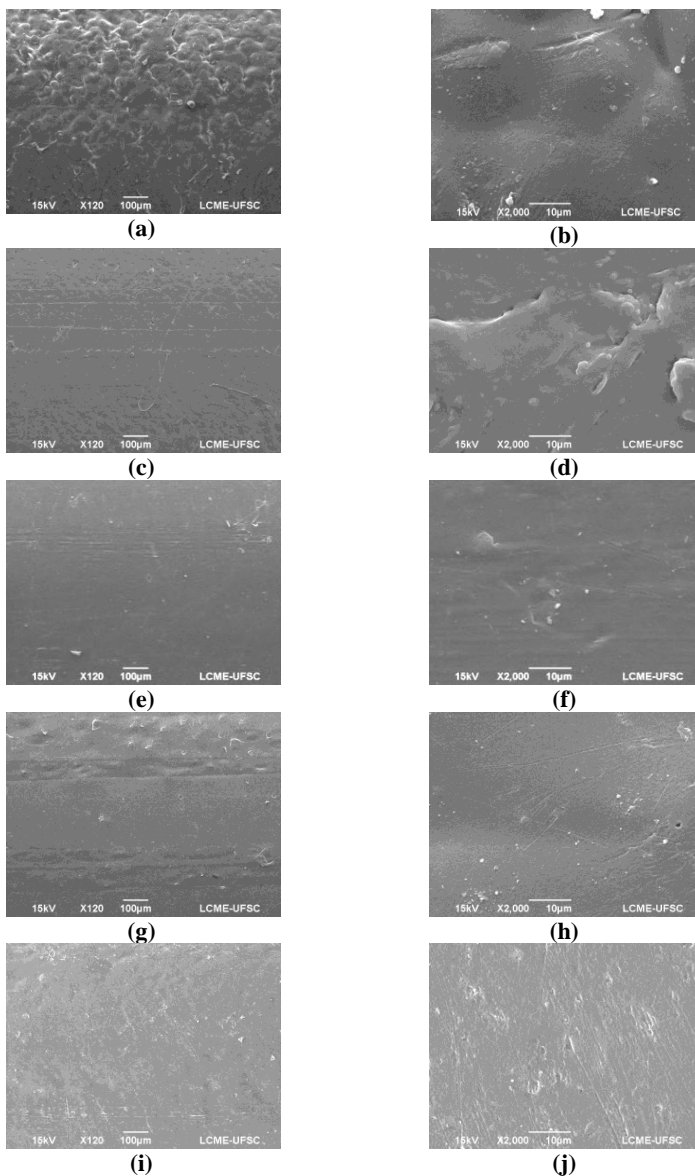


Figura 74 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em Policaprolactona (120 e 2000X): 17rpm/120°C (a e b), 23rpm/120°C (c e d), 20rpm/130°C (e e f), 17rpm/140°C (g e h) e 23rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).

As imagens contidas na Figura 75 seguiram a mesma metodologia de apresentação descrita anteriormente, com o diferencial de analisar tubos de policaprolactona com a incorporação de 15% do fármaco Sulfadiazina de Prata. A principal observação extraída das mesmas foi a pequena alteração de textura verificada com os diferentes parâmetros de processo impostos. Ao contrário do verificado com as amostras de PCL, ocorreram variações mesmo que sutis, apenas nos aumentos maiores (2000X), evidenciando estruturas de tamanhos muito pequenos presentes na superfície externa.

Relativo ao aparecimento das linhas de fluxo geradas pelo processo, apenas a amostra fabricada com o conjunto de parâmetros (23rpm/140 °C) apresentou estas estruturas com larguras ou vãos da ordem de 50 μm .

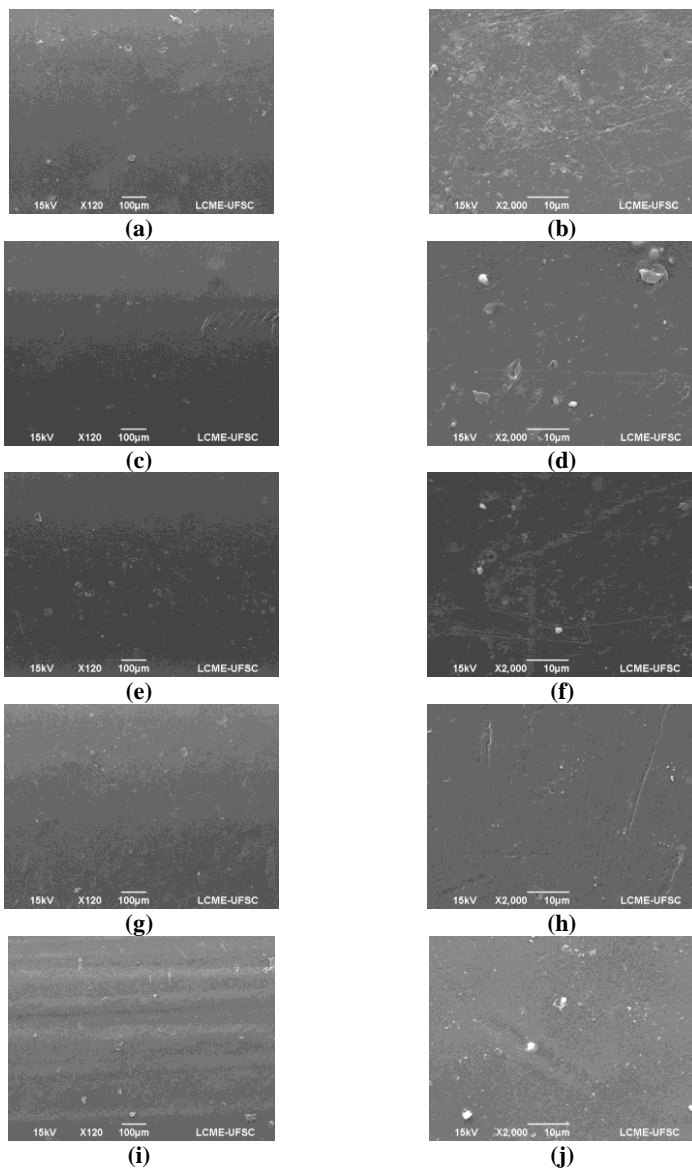


Figura 75 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em PCL/Sag (120 e 2000X): 17 rpm/120°C (a e b), 23 rpm/120°C (c e d), 20 rpm/130°C (e e f), 17 rpm/140°C (g e h) e 23 rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).

A textura interna dos tubos é de extrema importância para a aplicação pretendida, pois quando se trata de crescimento e adesão celular, a presença de caminhos ou mesmo rugosidade é um fator impactante no resultado final. Estas imagens podem ser visualizadas na Figura 76 (AUTORIA PRÓPRIA).

De modo geral os tubos de PCL mostraram-se muito pouco rugosos e em alguns casos com acabamento considerado excelente. As exceções foram os tubos obtidos em temperaturas mais baixas (120 °C), onde novamente verificou-se uma deficiência na plastificação e consequente homogeneização do material. Em aumentos mais elevados, como os representados pelas letras (c) e (f), ocorre a união de pequenas porções fundidas do material, assemelhando-se em alguns casos a uma microestrutura oriunda do processo de sinterização. Com exceção do tubo apresentado na imagem da letra (a) os demais não apresentaram ranhuras direcionais e praticamente nenhuma irregularidade visualizada com aumentos de até 1000X. O aumento marcado com asterisco refere-se à necessidade de utilização de diferentes aumentos para correta visualização do tubo.

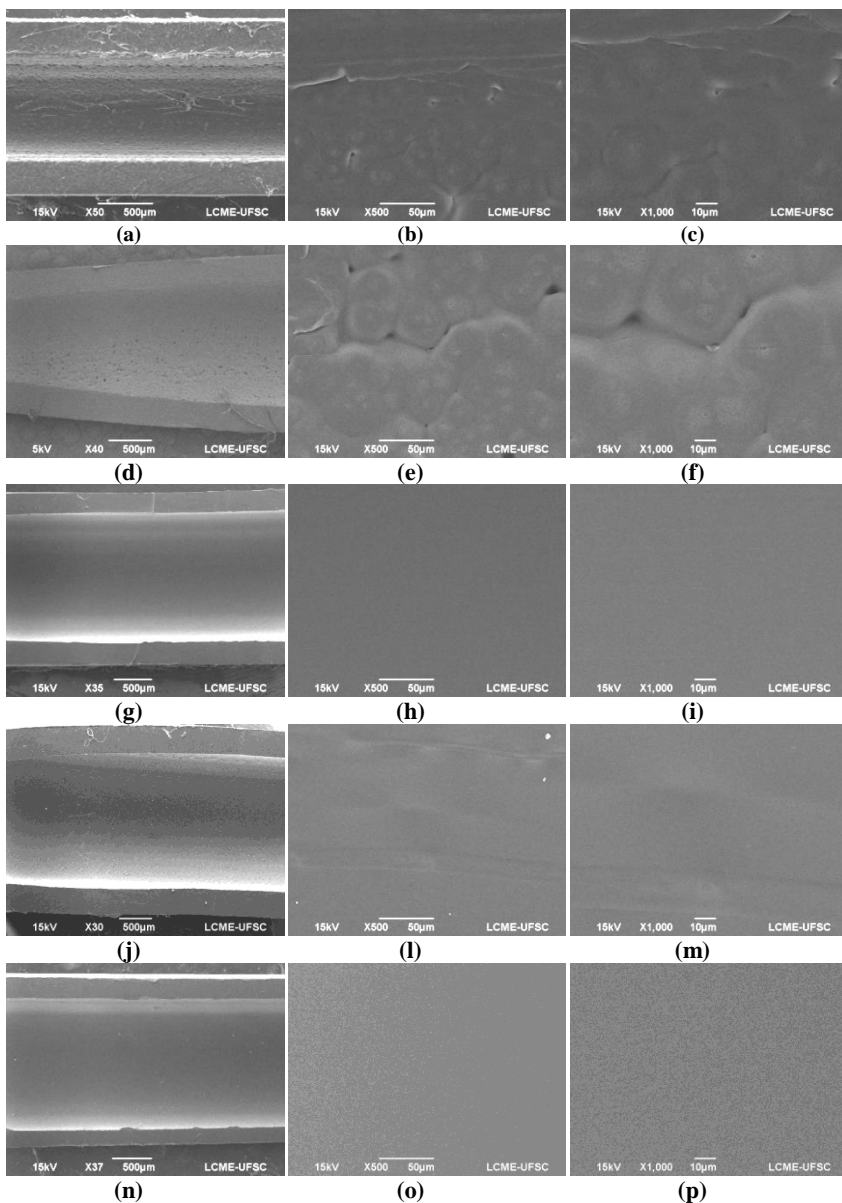


Figura 76 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em Policaprolactona (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, k e l) e 23 rpm/140°C (n, o e p)

A Figura 77 (AUTORIA PRÓPRIA) apresenta a visualização em diferentes aumentos, da região interna dos tubos de PCL fabricados com a incorporação de 15% do fármaco Sulfadiazina de Prata. Com exceção da amostra obtida com a combinação de parâmetros (23rpm/140 °C), as demais não apresentaram a formação de irregularidades ou linhas direcionais na superfície interna das mesmas. Na amostra citada como exceção foi encontrado apenas regiões direcionais vistas em pequenos aumentos, porém, com a superfície (vista nos maiores aumentos) muito semelhante às demais. Uma observação interessante acerca das imagens foi a possibilidade de verificação da dispersão do fármaco na matriz polimérica. Em praticamente todas as amostras foram observados pontos esbranquiçados referentes ao fármaco que se mantém sólido após o processamento, pois apresenta fusão somente em temperaturas superiores a 200 °C.

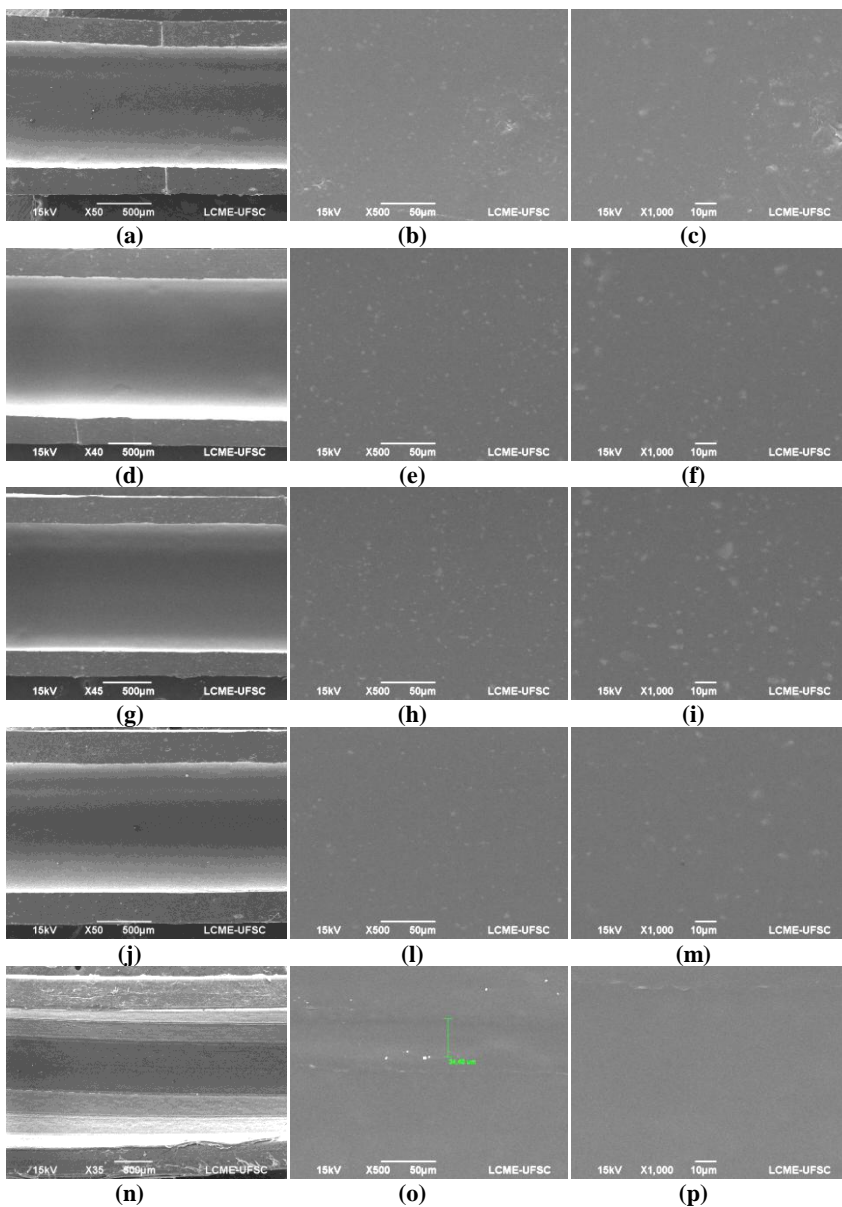


Figura 77 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em PCL/SAG (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)

4.1.2 Caracterização através da técnica de difração de raios X

A técnica de utilização de raios X para determinação de propriedades dos materiais contempla uma série de métodos. Dentre eles, a difração de raios X é a mais indicada quando se deseja realizar estudos morfológicos em polímeros, com a possibilidade de determinação das estruturas cristalinas presentes, alterações das mesmas em detrimento do processo e/ou misturas e ainda determinação da fração (percentual) de cristalinidade (CANEVAROLO, 2007). Esta técnica utiliza um espalhamento coerente da radiação X, que interage com as estruturas organizadas (cristais) e desorganizadas dos materiais proporcionando um sinal passível de interpretação.

As estruturas cristalinas são mais conhecidas quando se estudam materiais metálicos e cerâmicos, devido à organização por átomos e maior facilidade de arranjo das mesmas. Porém, em materiais poliméricos, compostos por macromoléculas na maioria das vezes com uma distribuição de tamanhos, também podem ocorrer tais estruturas, conhecidas como hábitos cristalinos. Uma vez que tais estruturas formam planos cristalográficos, podem-se obter as respostas de difração de raios X dos mesmos.

Antes de avaliar os resultados referentes às análises de difração de raios X cabe ressaltar que devido à impossibilidade de realização de réplicas das amostras para detectar possíveis desvios, foi selecionado aleatoriamente apenas uma réplica dentre as amostras de PCL pura e outra com fármaco. A partir das curvas sobrepostas vistas na Figura 78 e Figura 79 percebe-se uma forte sobreposição das mesmas, o que sugere admitir que as alterações visualizadas entre as amostras referem-se às mudanças de processo e/ou material e não variações devido a não homogeneidade das mesmas.

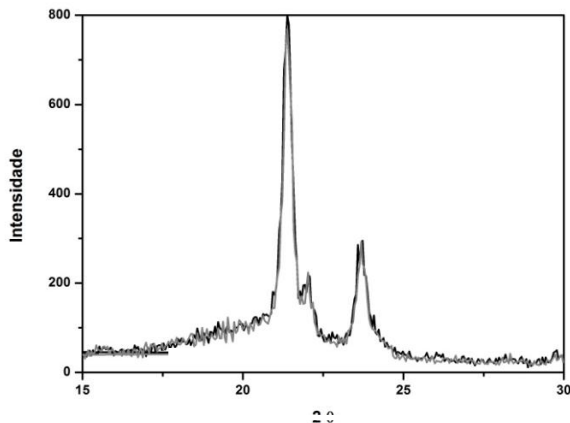


Figura 78 - Difratograma com réplica das amostras de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

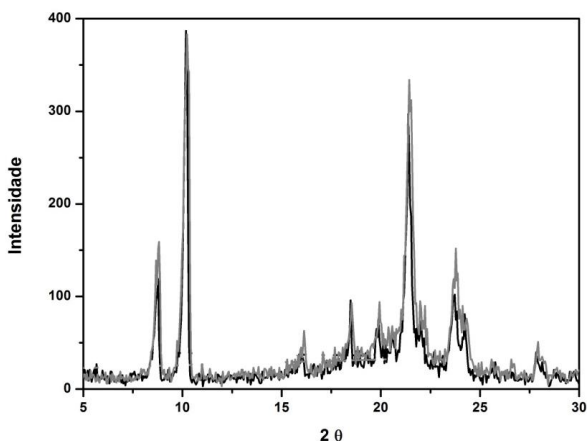


Figura 79 - Difratograma com réplica das amostras com fármaco (PCL/SAg) (AUTORIA PRÓPRIA).

Perfis obtidos a partir dos ensaios de difração de raios X para amostras de policaprolactona pura em diferentes combinações de parâmetros podem ser vistas na Figura 80. Percebe-se a manutenção dos picos intensos característicos da PCL, com maior alteração e aparecimento de um pequeno halo lateral para as amostras obtidas com temperaturas de 140 °C. Por outro lado as amostras fabricadas com temperaturas inferiores (120 °C) apresentaram um aumento na

intensidade dos picos referentes ao plano cristalográfico (100). Um desvio acentuado de posicionamento marcou a relação entre a amostra em pellets e as demais, processadas em diferentes combinações.

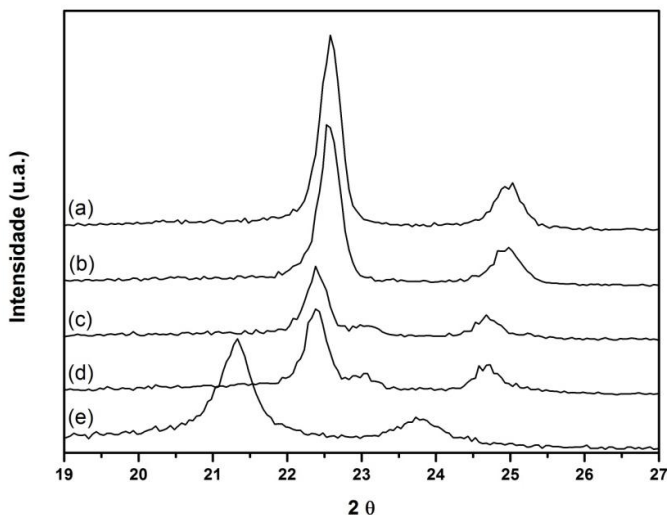


Figura 80 - Difratograma comparativo entre as amostras de PCL 17 rpm/120°C (a), PCL 23 rpm/120°C (b), PCL 17 rpm/140°C (c), PCL 23 rpm/140°C (d) e PCL em *pellet* (e) (AUTORIA PRÓPRIA).

Os valores apresentados na Tabela 2 representam os percentuais de cristalinidade obtidos através da integração múltipla dos picos encontrados no ensaio de difração de raios X. A partir dos valores pode ser determinado que em relação às características do material anteriormente ao processo, ocorreu uma tendência de manutenção da cristalinidade original com temperaturas mais elevadas e um aumento significativo da mesma (cerca de 10%) quando processado com temperaturas inferiores. Não foi percebida alteração significativa em relação ao percentual cristalino com variação da velocidade de rosca. Neste caso sugere-se que o material a uma temperatura inferior apresentou manutenção do ordenamento molecular gerado devido ao cisalhamento do processo. Uma vez submetido a temperaturas inferiores (da ordem de 120 °C), o mesmo alcança de maneira mais rápida sua solidificação, mantendo de maneira mais proeminente o alinhamento molecular anteriormente citado. A uma temperatura mais elevada, o material apresenta mais tempo para sofrer o fenômeno de inchamento do extrudado, gerando emanhamento molecular e consequente redução da

cristalinidade. Além disso, o próprio estiramento gerado durante sua queda por gravidade promove um considerável ordenamento molecular, que pode ou não ser mantido após deposição dos tubos na superfície utilizada para recolhimento das amostras.

Tabela 2 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL fabricada em diferentes combinações de parâmetros de processo.

Material/Parâmetro	Cristalinidade (%)
PCL 17rpm/120°C	38
PCL 23rpm/120°C	39
PCL 17rpm/140°C	25
PCL 23rpm/140°C	28
PCL em pellets	30

De acordo com HOMMINGA (2006) existem algumas diferenças entre os valores de cristalinidade obtidos por meio de diferentes técnicas. Realizando a extrusão de compostos em um equipamento de dupla-rosca a 80°C e 65 rpm, o autor avaliou a cristalinidade por diferentes técnicas para a PCL pura e chegou aos seguintes valores: 37% quando determinado por DSC, 34% quando obtido por difração de raios X de alta ângulo (WAXS) e 48% utilizando a difração de raios X de baixo ângulo (SAXS). Uma vez que a técnica empregada neste trabalho insere-se em alto ângulo, os valores para o material puro ficaram condizentes com valores já determinados e publicados (HOMMINGA et al, 2006).

Na segunda rodada de análises comparou-se o material puro com amostras tubulares de PCL/SAG (Figura 81). A primeira alteração verificada foi o aparecimento dos picos referentes ao fármaco, ambos aparecendo com picos da ordem de $2\theta = 9$ e 10° . Dentre os mesmos, apenas um aumento de intensidade do pico em 10° foi verificado para o material quando processado em velocidades mais elevadas da rosca (23 rpm). Para os picos característicos da PCL houve um leve deslocamento lateral para ângulos mais elevados e ainda, de maneira geral, uma redução na intensidade dos picos principais independente do conjunto de parâmetros utilizados. Observou-se ainda uma tendência de desmembramento dos picos característicos da PCL, semelhante ao verificado para o material puro. Fenômeno semelhante foi verificado em trabalho de WANG (2012), onde ocorreram pequenos deslocamentos, além de aparecimento de pequenos halos ou desmembramento dos picos característicos. De acordo com os resultados, estas alterações foram

geradas pelo aparecimento de uma fase cristalina β gerada pelo processamento e mistura com outro material. No caso da PCL, este cristal β pode estar relacionado à estrutura de hábito retangular (SANANDAJI et al, 2013).

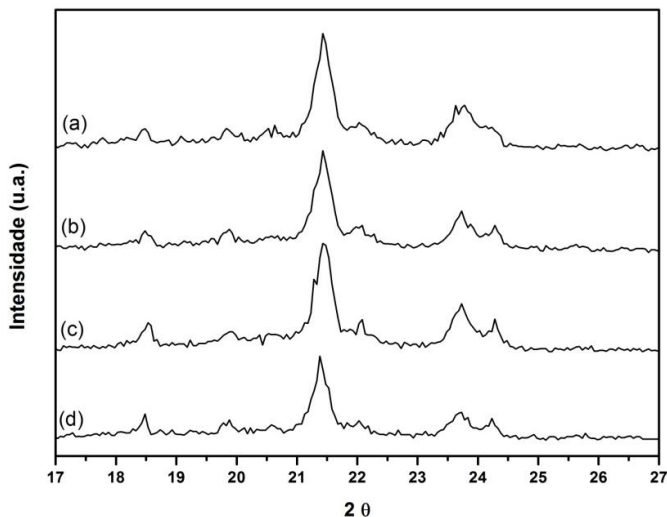


Figura 81 - Difratograma comparativo entre as amostras PCL/SAg 17 rpm/120°C (a), PCL/SAg 23 rpm/120°C (b), PCL/SAg 17 rpm/140°C (c) e PCL/SAg 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 82 apresenta as estruturas observadas na cristalização da PCL. No lado esquerdo estão os cristais de seis lados, que constituem como os preferencialmente formados em condições de cristalização distintas. Ao lado direito se encontra o cristal de hábito retangular, não reportado por autores até os experimentos com a cristalização de filmes ultrafinos realizados por SANANDAJI et al (2013).

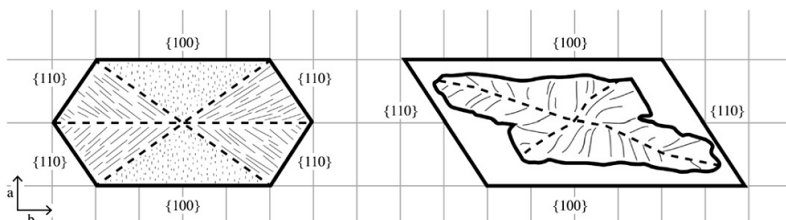


Figura 82 - Lado esquerdo: monocristal normalmente observado para a PCL. Lado direito: cristal paralelogramo distorcido obtido através de experimentos utilizando filmes ultrafinos (SANANDAJI, 2013).

A Figura 83 apresenta imagens de diversos cristais formados em condições isotérmicas para três diferentes tipos de PCL. Pode-se notar o hábito hexagonal dos cristais que consistem na estrutura mais comum formada para o referido material.

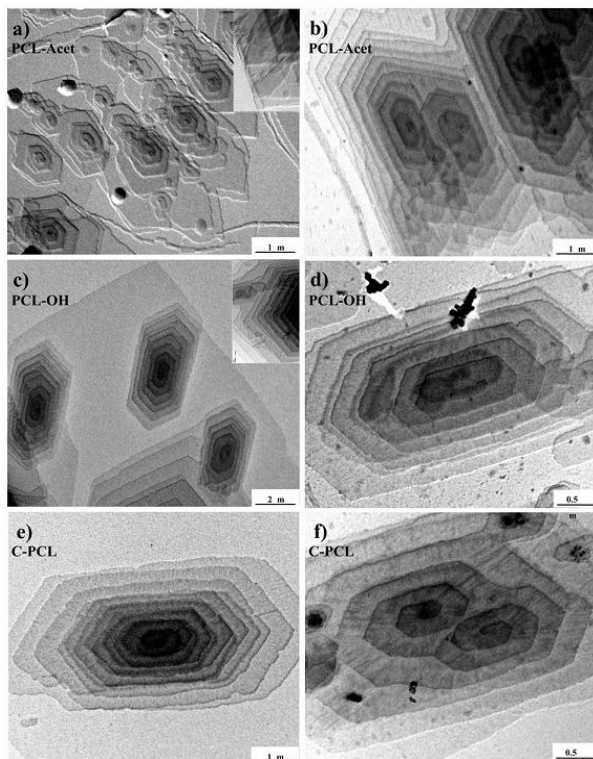


Figura 83 - Micrografias eletrônicas de transmissão revelando a formação de cristais hexagonais em diferentes tipos de PCL (SU, 2013).

Uma vez que a sulfadiazina de prata apresenta ponto de fusão bastante elevado quando comparado a policaprolactona, sua tendência é de apresentar-se dispersa na matriz polimérica. Nas análises de DRX, o aparecimento de picos característicos do fármaco puro se mostrou evidente em todas as amostras avaliadas. Assim, como os resultados anteriores consideraram não somente as alterações dos picos característicos do polímero, mas também os picos do fármaco, julgou-se pertinente avaliar apenas as alterações causadas pelo fármaco na estrutura do material polimérico para determinação do percentual de cristalinidade. Os resultados desta análise estão apresentados na Tabela 3 e mostram que apesar das alterações entre as amostras processadas permanecerem pequenas, vê-se que todos os valores foram substancialmente reduzidos, sugerindo que mesmo sem haver a fusão da maior parte do fármaco, o mesmo atuou como um empecilho e alterou a cinética de cristalização do material como um todo.

Tabela 3 - Valores percentuais de cristalinidade para amostras com Sulfadiazina de Prata considerando apenas os picos característicos do polímero e suas alterações.

Material/Parâmetro	Cristalinidade (%)
PCL/SAg 17rpm/120°C	13
PCL/SAg 23rpm/120°C	16,5
PCL/SAg 17rpm/140°C	15
PCL/SAg 23rpm/140°C	16,7

Nos difratogramas gerados pela técnica, a determinação das frações cristalinas é obtida através da correlação das áreas dos picos com maior intensidade, porém, em sua base sempre ocorrem regiões mais alargadas que deslocam os picos para posições superiores. Estas são conhecidas como halos amorfos e estão presentes nos materiais poliméricos, pois mesmo em regiões amorfas ocorrem locais onde se detecta ordenamento de curto alcance, assemelhando-se ao comportamento de um líquido (CERQUEIRA, 2006).

A cerca das variações possíveis após o processamento da PCL, a Figura 84 apresenta difratogramas de raios X após cristalização em diversas condições. É possível notar que além dos picos característicos do material referentes à estrutura ortorrômbica do mesmo (110) e (200), ocorrem picos de menor intensidade em diferentes posições relativas. Estes, segundo SANANDAJI (2013) caracterizam-se como polimorfos da estrutura padrão com posições precisas. Estes picos geralmente estão

localizados a esquerda dos picos característicos e indicam maiores distâncias periódicas laterais e empacotamento menos denso da PCL.

Assim, como as possíveis alterações de estrutura sugeridas neste trabalho estarão correlacionadas com diferentes condições de processamento e ainda crescimento de monocristais irregulares devido ao processamento de caráter industrial, se faz importante observar os fenômenos ocorridos no crescimento termo-induzido de cristais irregulares de PCL em diferentes temperaturas (Figura 85). Nesta, até a temperatura de 35 °C (letras a e b) não são observadas alterações morfológicas significativas. Em 45 °C a periferia do cristal permanece intacta, porém, podem ser visualizadas modificações internas indicadas pelas flechas pretas (letra c). A 50 °C as mudanças internas são maiores, além disso, verificam-se locais de início de fusão na periferia do cristal, indicados pelas flechas brancas (letra d). Cabe ressaltar que apesar dos picos característicos (110) e (200) não se encontrarem localizados por ângulos (eixo X), os mesmos correspondem a 21,5° e 23,9° respectivamente.

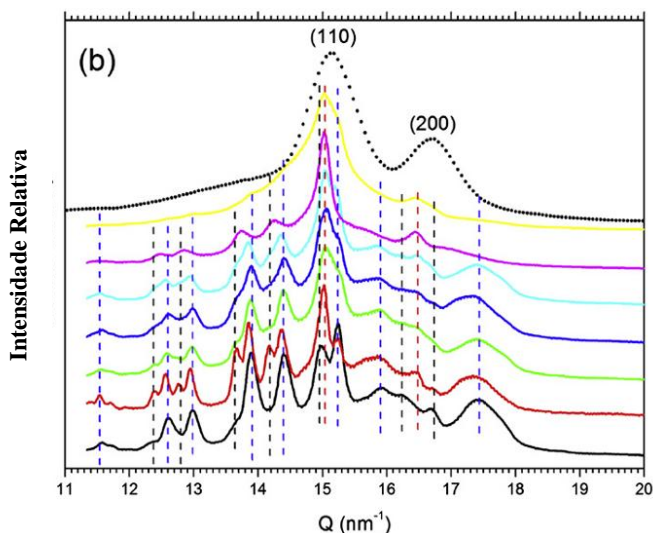


Figura 84 - Difrátograma representando a cristalização da PCL por fusão (topo), além de sete outras diferentes posições de cristalização induzidas para verificar o efeito em relação aos picos e seus deslocamentos (SANANDAJI, 2013).

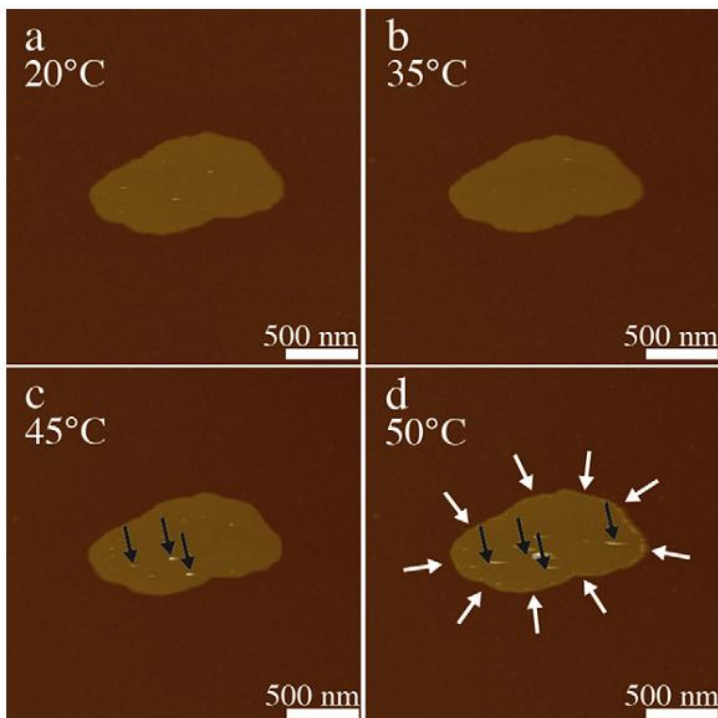


Figura 85 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) de cristais irregulares a 20 °C (a), 35 °C (b), 45 °C (c) e 50 °C (d). As setas brancas indicam locais de início de fusão ao longo das extremidades do cristal, e as setas pretas indicam pequenas regiões onde ocorreram mudanças estruturais no centro dos cristais (SANANDAJI, 2013).

4.1.3 Caracterização através da técnica infravermelho com reflectância atenuada total (FTIR-ATR)

A técnica de espectroscopia no infravermelho médio é bastante reconhecida pela capacidade de caracterizar, identificar e até quantificar amostras dos mais diversos materiais em diferentes estados (sólido, líquido e gasoso). No caso de amostras obtidas por processos de transformação de termoplásticos, sua preparação fica dificultada quando se utiliza a técnica convencional, pois se faz necessário a transformação do material para pó, seguido de prensagem e conversão em uma pastilha adequada ao equipamento. Neste sentido, a técnica de infravermelho por reflectância total atenuada (ATR) apresenta grande vantagem, pois torna possível a colocação de secções da própria amostra sobre o analisador,

sem a necessidade de conversão em pó. Este fato contribui para a manutenção das características reais da amostra, além de tornar o procedimento muito mais ágil para a coleta dos dados. A Figura 86 apresenta um esquema do funcionamento desta técnica. O princípio fundamental consiste na colocação da amostra sobre o cristal ATR com determinada pressão para garantir maior área de contato entre ambos. A reflectância interna do feixe infravermelho que percorre o cristal cria um fenômeno conhecido como onda evanescente que ultrapassa levemente os limites do cristal, entrando em contato com a amostra pressionada sobre sua superfície (em destaque na figura citada). Nas regiões do espectro infravermelho onde a amostra absorve energia, a onda evanescente será atenuada ou alterada. A energia atenuada de cada onda evanescente é passada de volta para o feixe de luz infravermelha, que sai então para o lado oposto do cristal e é transmitido para o detector do IR. O sistema gera então um espectro de infravermelho (PERKIN ELMER, 2005).

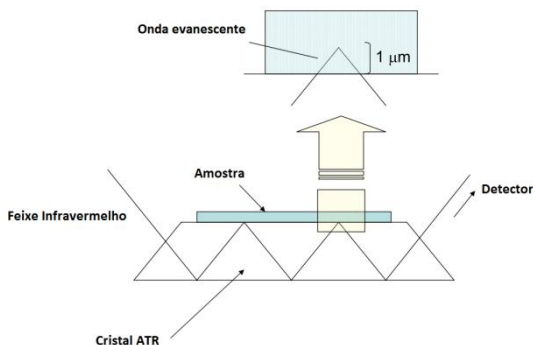


Figura 86 - Esquema de funcionamento da técnica de varredura infravermelha pela técnica ATR (PERKIN ELMER, 2005).

A Figura 87 apresenta uma sobreposição de curvas obtidas pela técnica de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) utilizando reflectância atenuada (ATR) de amostras de PCL.

Sendo o FTIR capaz de caracterizar mudanças na vibração molecular de ligações químicas em frequências específicas, verificaram-se nas amostras de PCL sinais na região de 1720 cm^{-1} , pico este correspondente ao estiramento da banda de carbonila (C=O) (KANUNGO, 2013). YANG (2009) cita que a vibração (C-O-C) em éster pode apresentar bandas de estiramento em uma maior faixa (entre 1300 e 1180 cm^{-1}), 1160 cm^{-1} neste caso. Ainda, bandas na região de 2951 cm^{-1} e 730 cm^{-1} correspondentes a vibrações C-H de carbonos

secundários (CH_2), as quais também variaram de intensidade dependendo o conjunto de parâmetros utilizados. As localizações dos picos se mantiveram inalteradas em relação ao número de onda.

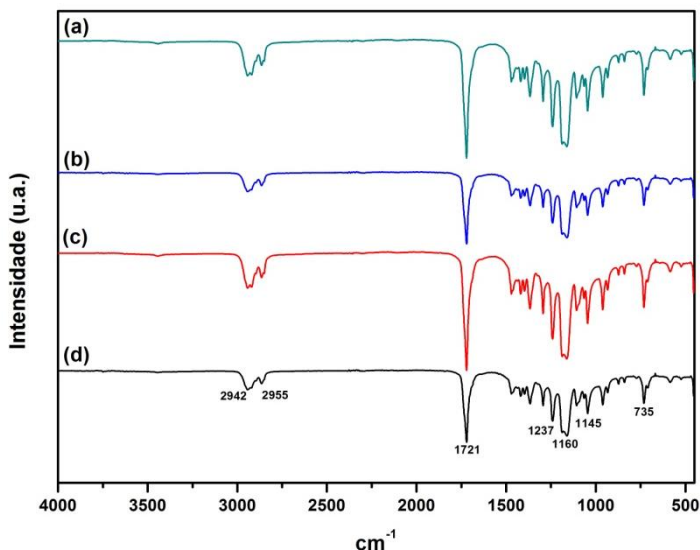


Figura 87 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/ 140 °C (c) e 23 rpm/140 °C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 88 apresenta a sobreposição de curvas de amostras de PCL/SAg (a – d) e SAg pura (e) obtidas por FTIR-ATR. Foram identificados no espectro do fármaco puro bandas na faixa entre 3200 e 3300 cm^{-1} . Estes se referem aos grupamentos NH_2 associado a amins aromáticas. Verificou-se a presença de sulfonas (SO_2) a partir dos picos na faixa de 1200 e 1300 cm^{-1} , faixa esta também atribuída a grupos C-N de aromáticos. Diversas bandas localizadas em baixos números de onda (500 a 900 cm^{-1}) referem-se à presença do anel aromático na estrutura química do fármaco. Bandas próximas à região de 1452 cm^{-1} podem estar relacionados ao estiramento dos grupos C-N (KANUNGO, 2013).

Nas amostras de PCL/SAg (a – d), além dos picos da PCL já caracterizados como C-H, C-O-C e C=O, foram localizados em baixos números de onda, 819 e 579 cm^{-1} , picos referentes à presença do fármaco na mistura.

Em relação às intensidades, ocorreram grandes modificações devido principalmente à presença de fármaco na superfície. Porém, ainda que pouco intensos, foi possível encontrar praticamente todos os picos do fármaco puro nas misturas com o material polimérico. Os picos que se mostraram pouco aparentes e deslocados após o processamento com a PCL foram os referentes aos grupamentos NH_2 .

Diversos picos apresentaram achatamento das extremidades, fato este relacionado à possível redução no caráter cristalino da amostra. Efeito condizente com os dados obtidos pela técnica de difração de raios X, onde a incorporação do fármaco reduziu o percentual de cristalinidade.

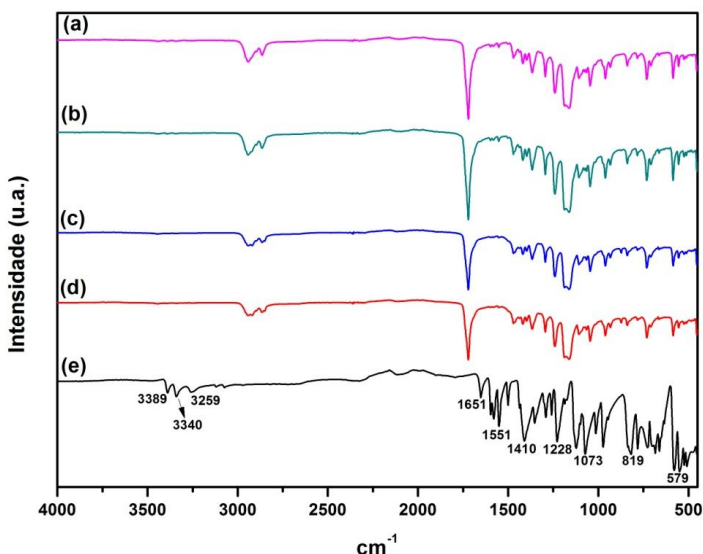


Figura 88 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL/SAg fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c), 23 rpm/140 °C (d) e Sulfadiazina de Prata (e) (AUTORIA PRÓPRIA).

4.1.4 Avaliação mecânica dos tubos através dos ensaios de Tensão X Deformação

Inicialmente as análises mecânicas consistiram na verificação do comportamento dos corpos de prova tubulares em relação ao módulo de flexão e a tensão referente a uma deformação pré-estabelecida de 15%. Os resultados descritos e discutidos a seguir referem-se ao projeto

fatorial completo, contendo 18 diferentes combinações dos seguintes fatores: temperatura do polímero, velocidade da rosca e percentual de fármaco. Visando uma análise prévia, a Tabela 4 apresenta os valores correspondentes à média, da propriedade módulo de flexão, para corpos de prova fabricados em PCL e PCL/SAg. Foram colocados apenas valores extremos e um ponto intermediário visando uma percepção mais clara da diferença. Ainda, como em grande parte das análises estatísticas colocadas a seguir, as variações tenderam a linearidade, fazendo com que os valores expostos consistissem naqueles de maior significância.

Tabela 4 - Valores de módulo de flexão obtidos para amostras fabricadas em PCL e PCL/SAg.

	Módulo de Flexão (MPa)*	Desvio Padrão (±)
PCL 17/120	399,1	32
PCL 23/120	354,6	49
PCL 20/130	175	20
PCL 17/140	160	9
PCL 23/140	218	29
PCL/SAg 17/120	297,5	30
PCL/SAg 23/120	195	42
PCL/SAg 20/130	302,3	56
PCL/SAg 17/140	326,4	13
PCL/SAg 23/140	189,2	43

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

A Figura 89 apresenta uma curva extraída a partir do ensaio tensão versus deformação. Destas curvas foram extraídos os valores inseridos na planilha do projeto fatorial. Para o módulo de flexão, foram extraídos valores correspondentes a uma faixa entre 2 e 3% de deformação. O valor de tensão utilizado para avaliação dos corpos de prova foi extraída a uma deformação de 15%.

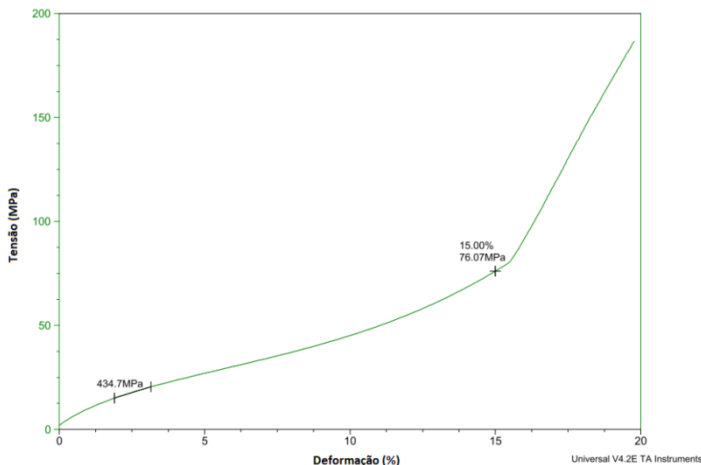


Figura 89 - Curva representativa retirada dos ensaios tensão X deformação. Na mesma estão destacados os pontos ou faixas de deformação das quais se extraíram o módulo de flexão e tensão (AUTORIA PRÓPRIA).

A partir da compilação dos resultados e inserção dos mesmos em programa específico, a primeira análise a ser realizada foi a determinação dos fatores relevantes através de uma análise de variância. A Tabela 5 apresenta os dados citados, evidenciando que dentre os três fatores analisados e suas inter-relações, o maior impacto nos resultados ficou a cargo da variação da temperatura do material durante o processo. Considerando um nível confiança de 95% (indicado por um valor-P inferior a 0,05) o efeito combinado entre a temperatura e a inserção do fármaco também se mostrou significativamente capaz de alterar a propriedade analisada. De acordo com BARROS NETO (1996), a razão-F que relaciona os quadrados médios de cada fator com o do erro total, deve ser maior que um (01) para que a mesma seja considerada estatisticamente significativa. Porém, somente se a mesma apresentar valor superior a quatro (04) poderá ser utilizada com função preditiva. O ajuste dos pontos experimentais ao modelo matemático utilizado (r^2), apresentou um percentual de 70%.

Tabela 5 - Análise de variância para o módulo de flexão.

<i>Fator</i>	<i>Soma dos quadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Quadrados médios</i>	<i>Razão-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Temperatura do polímero	35523,2	1	35523,2	9,32	<u>0,0137</u>
B: Velocidade da rosca	6183,5	1	6183,5	1,62	0,2346
C: Fármaco	3334,7	1	3334,7	0,88	0,3740
AA	931,3	1	931,3	0,24	0,6329
AB	574,6	1	574,6	0,15	0,7068
AC	29651,0	1	29651,0	7,78	<u>0,0211</u>
BB	39,3	1	39,3	0,01	0,9214
BC	4370,1	1	4370,1	1,15	0,3121
Erro total	34297,0	9	3810,8		
Total corrigido	114905,0	17			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de módulo de flexão está apresentada na equação 4. Onde MF refere-se ao módulo de flexão e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância. Alguns fatores de menor significância estatística foram suprimidos da mesma forma como sugerido por CATEN (1996).

$$\text{MF (MPa)} = 5069,0 - 55,7A - 51,8B - 67,4C + 0,7AC \quad (4)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio de software específico, o melhor desempenho em relação à minimização do módulo de flexão (buscando maior flexibilidade) foi obtido com a combinação de parâmetros 17rpm/140 °C sem qualquer adição de fármaco.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A Figura 90 apresenta a superfície de resposta gerada a partir dos dados de módulo de flexão para as diferentes combinações experimentais de amostras fabricadas sem adição de fármaco. Os resultados evidenciam uma influência determinante da temperatura do polímero, uma vez que a inclinação se mostrou bastante pronunciada. Fato este que determinou a temperatura como fator mais relevante, de acordo com a tabela de análise de variância. A velocidade da rosca tornou a propriedade praticamente inalterada. Entre os extremos de temperatura verifica-se uma redução de cerca de 200 MPa para temperaturas da ordem de 140 °C.

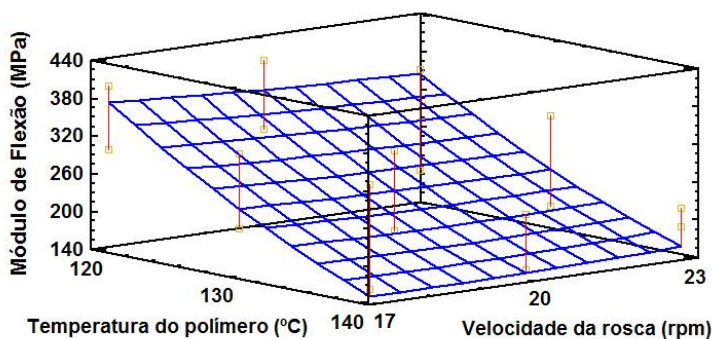


Figura 90 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão de amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 91 expõe a superfície de resposta obtida a partir de amostras de PCL com 15% de Sulfadiazina de Prata em diferentes condições de processamento. Percebe-se uma atuação mais pronunciada da velocidade imposta à rosca. Velocidades menores proporcionaram maiores valores de módulo. Houve pouca alteração da propriedade devido à variação de temperatura. Como percebido in loco, as amostras obtidas em baixas velocidades e menores temperaturas se mantiveram mais rígidas durante o ensaio.

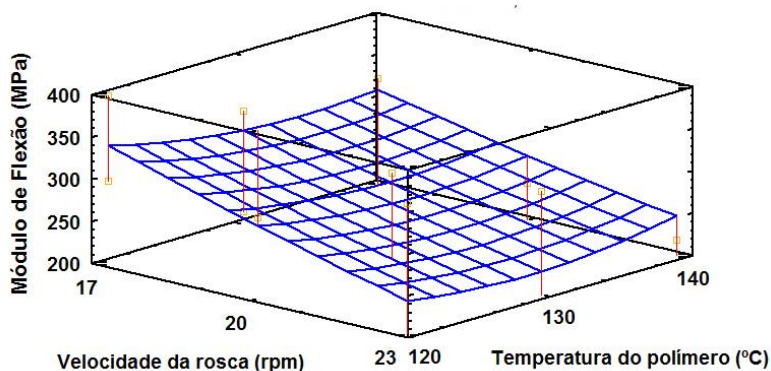


Figura 91 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão de amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).

Assim, para ilustrar de maneira mais clara o exposto, está apresentada na Figura 92 a variação linear de cada fator experimental. Corroborando com o que foi dito, a linearidade verificada entre os

pontos extremos do projeto fatorial evidencia que os efeitos quadráticos entre os mesmos são muito pouco significativos, provocando alterações ínfimas na resposta final.

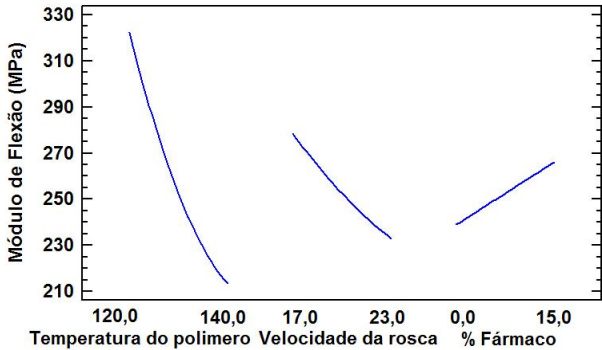


Figura 92 - Variação linear dos fatores experimentais para o módulo de flexão (AUTORIA PRÓPRIA).

Referente ao comportamento da tensão a 15% de deformação, um comparativo inicial entre os valores extremos e intermediário da propriedade estão expostos na Tabela 6. A partir dos mesmos é possível um comparativo anterior à análise estatística fatorial contendo todos os dados.

Tabela 6 - Valores de tensão a 15% de deformação para corpos de prova fabricados em PCL e PCL/SAg.

	Tensão a 15% de deformação (MPa)	Desvio padrão (±)
PCL 17/120	79,1	16
PCL 23/120	62,5	5
PCL 20/130	34,4	7
PCL 17/140	33,9	3
PCL 23/140	43,7	5
PCL/SAg 17/120	98,7	34
PCL/SAg 23/120	51,4	8
PCL/SAg 20/130	87,3	5
PCL/SAg 17/140	115	19
PCL/SAg 23/140	35,8	11

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

Seguindo a metodologia de análise apresentada para o modulo de flexão, avaliou-se os resultados extraídos da Tabela 7, referente à análise de variância para tensão que o material impôs quando deformado a 15%. Como já descrito na seção de materiais e métodos, optou-se por este valor uma vez que não se verificou rompimento dos corpos de prova devido às características do material que suportou em sua maioria, a deformação limite do equipamento (cerca de 22%). Observando os valores de P inferiores a 0,05 (significativamente relevantes com 95% de confiança), detectou-se influência, em menor proporção, da velocidade da rosca. Como mais significativa, a introdução de fármaco ao material com apenas 0,003 de valor-P e razão-F mais elevada (ambas superiores a quatro, como referenciado anteriormente). Nenhum fator de interação ou fator quadrático se mostrou significativo de acordo com a presente análise estatística. Nesta análise o ajuste dos pontos ao modelo matemático (r^2) do programa apresentou um percentual de 77%.

Tabela 7 - Análise de variância para a tensão a 15% de deformação.

<i>Fator</i>	<i>Soma dos quadrados</i>	<i>Gl</i>	Quadrados médios	<i>Razão-F</i>	Valor-P
A: Temperatura do polímero	1417,5	1	1417,4	3,84	0,0816
B: Velocidade da rosca	2162,2	1	2162,2	5,86	<u>0,0385</u>
C: % Fármaco	5592,6	1	5592,6	15,17	<u>0,0036</u>
AA	121,6	1	121,6	0,33	0,5798
AB	3,8	1	3,8	0,01	0,9213
AC	479,1	1	479,1	1,30	0,2838
BB	149,3	1	149,3	0,41	0,5404
BC	1525,9	1	1525,9	4,14	0,0724
Erro total	3318,4	9	368,7		
Total corrigido	14770,4	17			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de tensão a 15% de deformação está apresentada na equação 5. Onde T15% refere-se à tensão e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância. Novamente, fatores de pequena significância foram suprimidos.

$$\text{T15\% (MPa)} = -434,56 + 13,1A - 24,9B + 1,4C + 0,7B^2 - 0,5BC \quad (5)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio do software Statgraphics, o melhor desempenho em relação à tensão a 15%

foi obtido com a combinação de parâmetros 17rpm/126 °C e 15% de fármaco.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A superfície de resposta apresentada na Figura 93 descreve o comportamento da tensão do material a 15% de deformação para as amostras de PCL. Tanto a velocidade da rosca quanto a temperatura proporcionaram pouca alteração na propriedade analisada. Nos gráficos apresentados encontram-se as barras de erro para cada ponto experimental, mostrando que algumas amostras apresentaram variações mais acentuadas que outras.

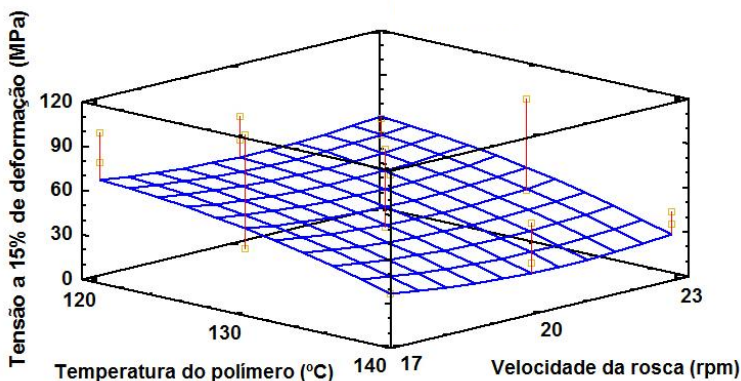


Figura 93 - Superfície de resposta referente à tensão a 15% de deformação das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 94 apresenta a superfície de resposta para amostras fabricadas com 15% de Sulfadiazina de Prata. Novamente a adição de fármaco proporcionou uma maior influência da velocidade na tensão a 15% de deformação. A variação de temperatura causou pequena mudança na propriedade avaliada. Com relação à dispersão nos resultados, a presença do fármaco mostrou alterar a homogeneidade das amostras devido à ampliação da mesma em boa parte dos pontos experimentais.

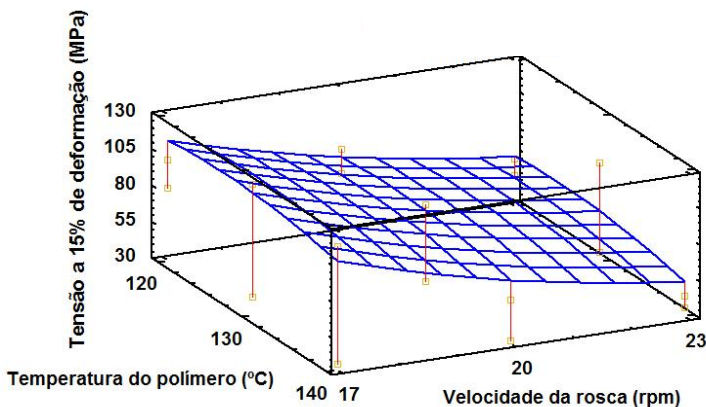


Figura 94 - Superfície de resposta referente à tensão a 15% de deformação das amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).

Repetindo a análise realizada a priori obteve-se a Figura 95, que apresenta as variações lineares da propriedade resposta em relação aos pontos extremos do projeto experimental. Novamente, atribuiu-se maior linearidade entre os mesmos, o que corrobora com os resultados anteriormente expostos onde os fatores quadráticos influenciam de maneira muito pouco significativa nos resultados.

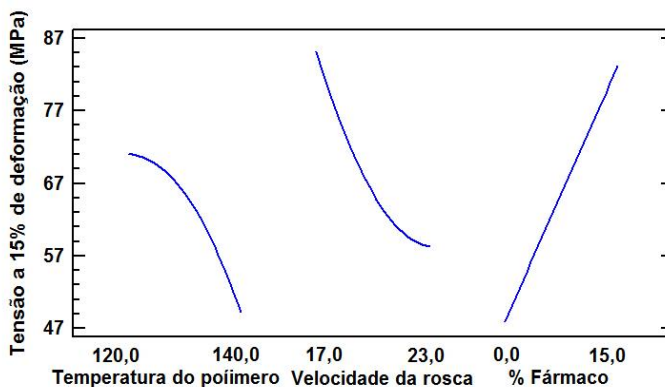


Figura 95 - Variação linear dos fatores experimentais para a tensão a 15% de deformação (AUTORIA PRÓPRIA).

4.1.5 Comportamento dos tubos submetidos a ensaio de fadiga

O ensaio de fadiga é bastante usual para materiais metálicos e para estes já existem normas bastante determinadas para o desenvolvimento deste ensaio. No caso de polímeros, os equipamentos utilizados podem diferir em mecanismo, principalmente quando se tem componentes de tamanhos reduzidos e geometrias específicas como é o caso deste trabalho.

A Figura 96 apresenta uma curva representativa referente aos ensaios de fadiga das amostras tubulares. O número de ciclos utilizado como referência para a planilha do projeto fatorial foi extraído da porção inferior da curva onde se dava o início da fase retilínea da mesma. Esta consiste no número de ciclos na qual se verificou um decréscimo pronunciado da tensão até sua estabilização. Para efeito de normalização utilizou-se como referência uma queda de tensão de 15% para proceder à retirada dos valores. Este conceito de ensaio de fadiga obedece à definição de vida em serviço, o qual se refere ao número de ciclos para que ocorra redução significativa do desempenho ou rigidez (SURESH, 1998). Normalmente os ensaios utilizam cargas percentuais considerando a resistência máxima do material. Especificamente neste caso, buscou-se relacionar esta carga com uma deformação compatível ao equipamento e amostra para garantir a realização do ensaio.

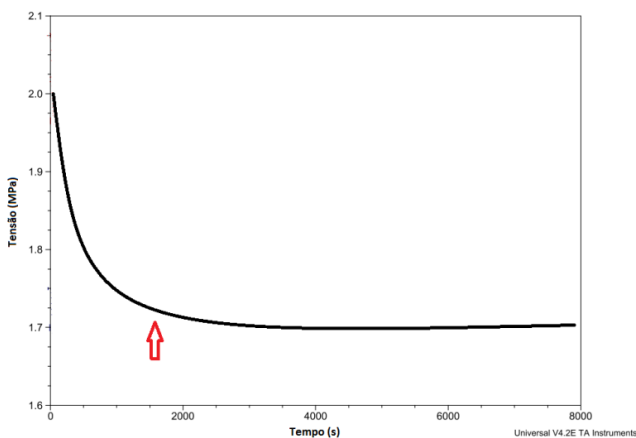


Figura 96 - Curva representativa Número de ciclos fadiga indicando a posição onde o número de ciclos foi extraído para inserção na planilha do projeto fatorial (AUTORIA PRÓPRIA).

A Tabela 8 apresenta os valores médios obtidos com os ensaios de fadiga em corpos de prova tubulares de PCL e PCL/SAg. Foram expostos apenas os valores extremos e um ponto intermediário para facilitar a compreensão e comparação dos resultados.

Tabela 8 - Lista de valores (média) da resistência à fadiga para corpos de prova em PCL e PCL/SAg.

	Resistência à fadiga (Ciclos) *	Desvio Padrão (±)
PCL 17/120	750	129
PCL 23/120	770	179
PCL 20/130	595	40
PCL 17/140	668	87
PCL 23/140	396	46
PCL/SAg 17/120	565	45
PCL/SAg 23/120	600	48
PCL/SAg 20/130	712	56
PCL/SAg 17/140	403	73
PCL/SAg 23/140	462	67

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

De modo geral, o tipo de falha por fadiga que ocorre em maior número para polímeros é o fissuramento da matriz polimérica ao longo ensaio (MENEGETTI et al, 2010). Este mecanismo foi percebido com maior intensidade nas extremidades das amostras tubulares fixadas nas garras. Foram verificadas regiões esbranquiçadas evidenciando uma mobilidade molecular inicial seguida de alinhamento, o que provavelmente, fez com ocorresse certo equilíbrio da tensão resistente na parte final do ensaio (como percebido pelo formato da curva). Dois regimes de falha podem ser observados em materiais termoplásticos. Um deles é denominado como de baixo ciclo ou térmico, onde o material falha após um número relativamente baixo de ciclos, ocasionado principalmente pela geração de calor durante o carregamento e recuperação da amostra. O segundo regime ocorre em elevada tensão ou número de ciclos e a falha é causada basicamente pela fragilização do material (PANADERO et al, 2013).

Após a realização dos ensaios e suas réplicas, utilizou-se o valor médio do número de ciclos necessário para que ocorresse uma queda acentuada da resistência inicial do componente e a mesma se mantivesse durante cerca de 7000 ciclos (como descrito na seção de materiais e métodos). Esse resultado foi transferido para planilha do projeto estatístico a qual deu origem a Tabela 9. Esta apresenta a análise de variância demonstrando que os fatores significativamente influentes nos resultados foram temperatura do polímero e percentual de fármaco, uma vez que seus valores de P foram inferiores a 0,05 e razão-F superior a quatro. A velocidade da rosca não se mostrou significativa para alteração nos resultados de fadiga, devido provavelmente à estreita faixa na qual a mesma ficou limitada em razão do método estabelecido para a fabricação.

Tabela 9 - Análise de variância para o comportamento sob fadiga.

<i>Fator</i>	<i>Soma dos quadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Quadrados médios</i>	<i>Razão - F</i>	<i>Valor - P</i>
A: Temperatura do polímero	56994,1	1	56994,1	6,53	<u>0,0310</u>
B: Velocidade da rosca	7154,1	1	7154,1	0,82	0,3890
C: % de Fármaco	57009,4	1	57009,4	6,53	<u>0,0310</u>
AA	2162,3	1	2162,3	0,25	0,6307
AB	8978,0	1	8978,0	1,03	0,3371
AC	2002,08	1	2002,1	0,23	0,6435
BB	17030,3	1	17030,3	1,95	0,1961
BC	6580,08	1	6580,1	0,75	0,4080
Erro total	78610,3	9	8734,5		
Erro corrigido	236521,	17			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de resistência à fadiga está apresentado na equação 6. Onde RF refere-se à resistência à fadiga e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância. Fatores de pouca significância foram suprimidos.

$$\text{RF (Ciclos)} = 172,1 - 46,3A + 419,2B - 50,7C - 1,1AB - 7,2B^2 + 1,0BC \quad (6)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio de software específico, o melhor desempenho em relação à maximização da resistência à fadiga foi obtido com a combinação de parâmetros 20rpm/120 °C e 0% de fármaco.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A Figura 97 apresenta a superfície de resposta para o comportamento em fadiga considerando o material sem adição de fármaco. Como efeito mais marcante verificou-se que o aumento da velocidade da rosca reduziu de forma gradual o número de ciclos suportados até o limite considerado como a fadiga do material. Fato interessante foi a manutenção de grande parte da superfície em um patamar elevado, com queda repentina apenas para velocidades e temperaturas altas. Já a Figura 98 (PCL/SAg) demonstrou um efeito parabólico em relação à variação de temperatura e velocidade da rosca. Assim, valores intermediários (130 °C e 20rpm) apresentaram um maior número de ciclos até a queda pronunciada de resistência. Houve uma pequena redução no patamar do gráfico como um todo, com comportamento de queda semelhante ao citado para o gráfico anterior.

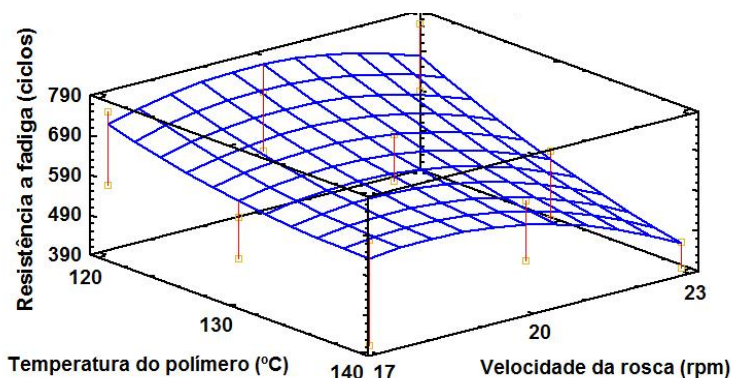


Figura 97 - Superfície de resposta referente ao comportamento sob fadiga das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

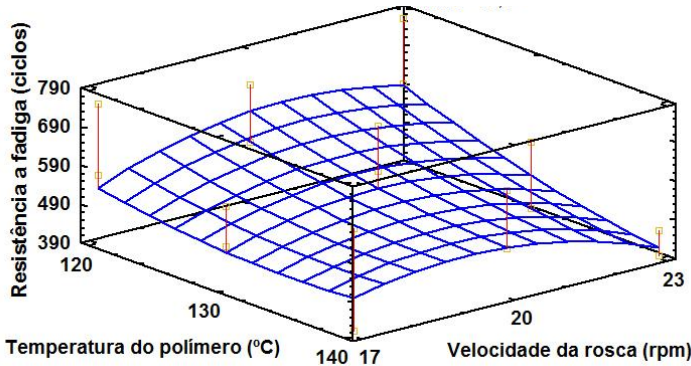


Figura 98 - Superfície de resposta referente ao comportamento sob fadiga das amostras tubulares de PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 99 apresenta a variação linear de cada fator experimental, evidenciando que as variáveis julgadas como mais significativas apresentaram comportamentos lineares. Como já verificado anteriormente, a velocidade demonstrou comportamento em forma de parábola.

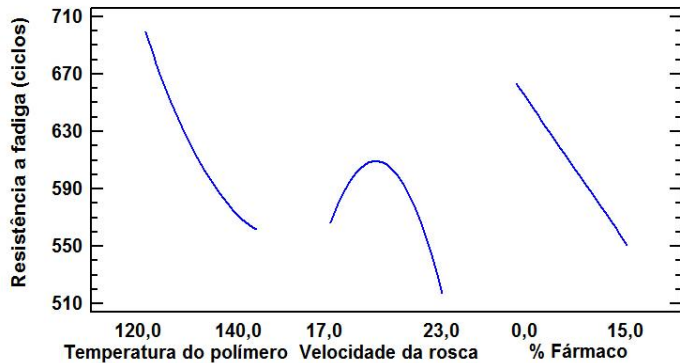


Figura 99 - Variação linear dos fatores para o ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).

Para efeito comparativo entre as amostras tubulares e outros materiais submetidos ao ensaio de fadiga, PANADERO (2013) cita que suas amostras resistiram a aproximadamente 100 ciclos antes da falha a uma deformação de 15%. Estes resultados conferem boa qualidade aos componentes tubulares fabricados, uma vez que facilmente obteve-se

300 ciclos ou mais antes da queda acentuada de resistência. Resultado que permite considerar uma pequena quantidade de defeitos oriundos da inserção de partículas ao material matriz. CHARLES et al (2010) realizando um estudo com amostras de poliamida carregada com nanopartículas de argila, verificou como principais mecanismos de falha ocorridos neste material: falha de superfície, trinca de superfície, fratura frágil e deformação plástica termicamente induzida. A Figura 100 destaca um destes modos de falha.

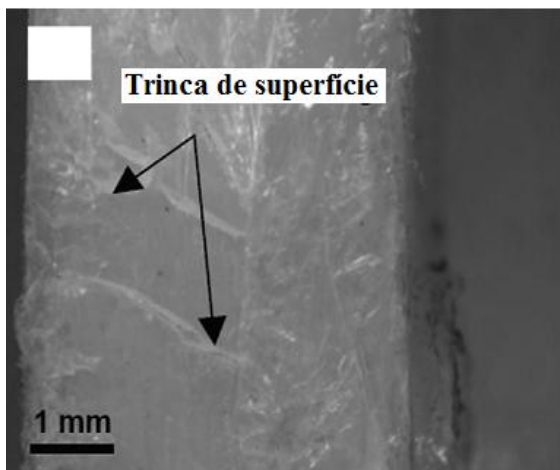


Figura 100 - Modo de falha com trincas de superfície (CHARLES, 2010).

Para os tubos analisados, tanto em PCL quanto PCL/SAg, houve o predomínio de comportamento flexível das amostras. Isto reduz a probabilidade de falhas devido à ocorrência de fissuras geradas na área útil da amostra e sim uma tendência de falha térmica ou de baixo ciclo. Verificaram-se regiões esbranquiçadas devido provavelmente ao alinhamento molecular. A Figura 101 e Figura 102 apresentam o corpo de prova com o aparecimento de regiões esbranquiçadas e a formação de ranhuras direcionais, respectivamente.



Figura 101 - Corpo de prova após ensaio de fadiga. Em destaque podem ser vistas as regiões esbranquiçadas (AUTORIA PRÓPRIA).

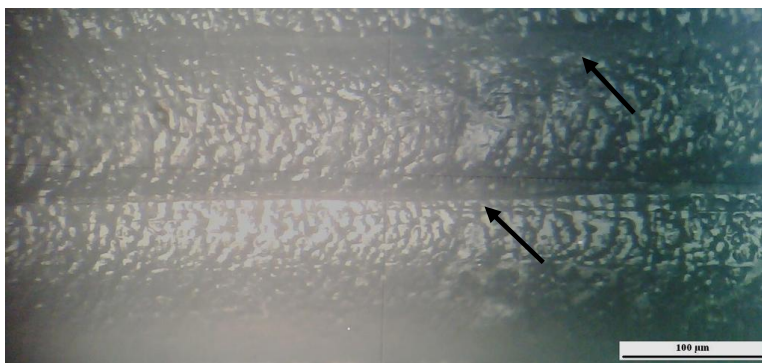


Figura 102 - Imagem de microscopia ótica indicando locais de surgimento de ranhuras após ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).

4.1.6 Otimização global de parâmetros considerando o material PCL/SAG e o projeto fatorial completo abrangendo os ensaios de módulo de flexão, tensão a 15% de deformação e resistência à fadiga

Cabe nesta etapa definir através de uma otimização global do processo, um conjunto de parâmetros que permitam adequar (de acordo com modelos matemáticos) a tensão a 15% de deformação, resistência à fadiga e o módulo de flexão para a aplicação proposta. Estes estão apresentados na Tabela 10. De acordo com o software obteve-se um valor de 0,75 (em uma escala que vai de 0 a 1), para a aproximação pretendida com a maximização das três respostas avaliadas. Resultado este considerado satisfatório uma vez que é comum as respostas apresentarem tendências distintas.

As melhores propriedades considerando um balanço entre baixa rigidez e elevada resistência à fadiga, foram obtidas com valores baixos de temperatura e velocidade. Ainda, o modelo matemático calculou um

percentual de inserção de fármaco de 13%, sugerindo um efeito parabólico deste fator experimental.

Tabela 10 - Resumo dos resultados obtidos com a otimização global dos parâmetros para PCL/SAG.

<i>Fator</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Ótimo</i>
Temperatura do polímero (°C)	120,0	140,0	125,0
Velocidade da rosca (rpm)	17,0	23,0	20,0
%Fármaco	0,0	15,0	13,0

4.1.7 Avaliação do comportamento dinâmico-mecânico dos dispositivos tubulares

Os ensaios conhecidos como dinâmico-mecânicos (DMA) ou termodinâmico-mecânicos (DMTA) objetivam principalmente a relação entre propriedades macroscópicas, como as propriedades mecânicas, com as relaxações moleculares ocorridas no material quando submetido a uma tensão ou deformação oscilatória (geralmente senoidal) sob variação de temperatura ou frequência (CASSU, 2005).

Os materiais poliméricos de modo geral, apresentam uma propriedade característica conhecida como viscoelasticidade. Este termo deriva do comportamento intermediário que estes materiais apresentam quando submetidos a um esforço, estando os mesmos compreendidos entre sólidos perfeitamente elásticos ou Hookeanos onde a deformação é proporcional à tensão aplicada e um material viscoso que segue a lei de Newton (caracterizados pela viscosidade).

A grande virtude de um ensaio dinâmico-mecânico consiste na possibilidade de separação das componentes elástica e viscosa do material. A conceituação matemática para este fenômeno se encontra amplamente difundida. Neste documento cabe ressaltar que as equações referentes às componentes, elástica (armazenamento) e perda (viscosa), são obtidas a partir da variação do ângulo de defasagem entre a tensão aplicada e a resposta. O ângulo δ , que descreve a defasagem, apresenta valores entre 0 e 90° (CANEVAROLO, 2007). A visualização deste comportamento na forma de ondas pode ser visto na Figura 103.

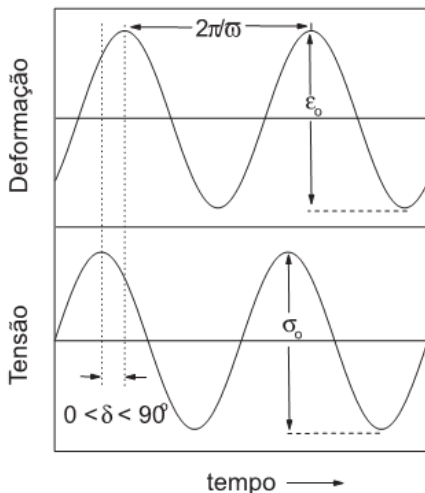


Figura 103 - Esquema de representação da resposta de um material viscoelástico quando submetido a uma oscilação forçada (CASSU, 2005).

O módulo de armazenamento reflete a capacidade de um material em armazenar energia e é definido pelo símbolo E' . Por outro lado, o módulo de perda é diretamente proporcional a dissipação de calor por ciclo, sendo representado pelo símbolo E'' . A razão entre o módulo de perda e armazenamento é conhecido como fator de perda ($\tan \delta$) também denominada de fricção interna ou amortecimento, ou seja, a razão entre a energia dissipada e armazenada em cada ciclo. Materiais mais rígidos apresentam menores valores de $\tan \delta$ (LUCAS, 2001). A equação 7 representa a obtenção do fator de perda.

$$\frac{E''}{E'} = \frac{E' \cdot \sin \delta}{E' \cdot \cos \delta} = \tan \delta \quad (7)$$

A dissipação de calor mencionada anteriormente está relacionada com a movimentação de segmentos longos de uma cadeia principal ou relaxações de segmentos laterais.

A Figura 104 apresenta um exemplo típico de gráfico extraído a partir de um ensaio dinâmico-mecânico com a posição típica das três transições principais da PCL. A α que é a principal e consiste na temperatura de transição vítrea, além de outras duas transições secundárias em temperaturas mais baixas (β e γ).

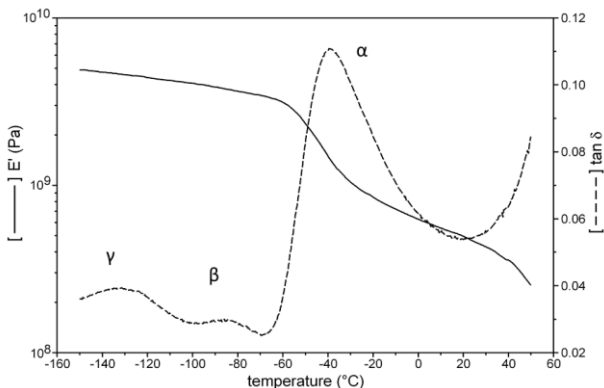


Figura 104 - Exemplo de gráfico extraído de um ensaio dinâmico-mecânico, evidenciando as principais transições da PCL (AMILTON, 2013).

Com o intuito de avaliar as propriedades dinâmico-mecânicas dos tubos fabricados em PCL pura e PCL com Sulfadiazina de Prata realizou-se ensaios em equipamento apropriado já descrito na seção de materiais e métodos.

As respostas pretendidas com o presente ensaio consistem no módulo de armazenamento (E') que se refere a parte elástica do material, o módulo de perda (E'') que consiste na porção plástica ou de dissipação de calor da amostra e por fim a razão entre ambas, a tangente de perda ($\tan \delta$) que refere-se ao amortecimento total da mesma. Ainda, o pico desta proporciona o valor de T_g do material.

Cabe ressaltar que utilizando amostras tubulares foram verificadas algumas dificuldades principalmente em termos da fixação das mesmas, bem como da adequação dos parâmetros iniciais programados. Assim, os gráficos apresentados nesta seção evidenciam a presença de oscilações em determinadas regiões e/ou amostras mesmo após diversas tentativas de minimizar este efeito.

A Figura 105 apresenta as curvas para o módulo de armazenamento (E') para tubos fabricados em PCL. Como este resultado está relacionado à rigidez da amostra constatou-se que os tubos processados em temperaturas inferiores (a e b), independente da velocidade empregada, se mostraram mais rígidos, com patamares iniciais cerca de 300 MPa acima das amostras obtidas a temperatura de 140 °C (c e d). Segundo REZGUI et al (2005), os valores obtidos para o módulo de armazenamento de amostras de PCL injetadas foram da ordem de 4000 MPa, mostrando que os tubos extrudados neste trabalho mantiveram boa homogeneidade pois registraram 3000 MPa de rigidez

inicial. O perfil de queda se mostrou muito próximo para todas as amostras, mostrando uniformização da estrutura do material. Uma vez que as diferenças verificadas atribuem-se apenas ao processamento, sugere-se que as amostras processadas em temperaturas inferiores apresentaram maior percentual de cristalinidade ou alinhamento devido ao estiramento sofrido no processo de extrusão vertical. Fato comprovado pelos dados extraídos do ensaio de DRX.

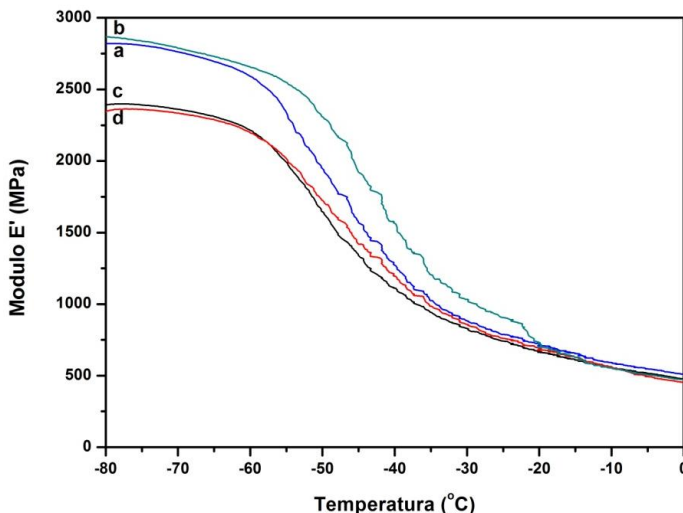


Figura 105 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 106 apresenta curvas referentes ao módulo de perda (E'') para as amostras de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros. Verificou-se pequena variação em relação ao deslocamento lateral, o que era esperado para este material pois o mesmo não possui adição de outros componentes. De acordo com KUMAR et al (2012), o módulo de perda ou habilidade de dissipação de energia pode ser correlacionado com a tenacidade do material. Esta pode ser identificada através de variações de intensidade e largura dos picos de E'' . Uma vez que o comparativo destas características no próprio gráfico fica dificultada pela disparidade no início das transições, utilizou-se outro artifício defendido também por CASSU (2005) que consiste no cálculo da área sob os picos. Os valores foram obtidos através da integração dos picos individualmente e os mesmos estão

descritos na Tabela 11. A partir dos valores obtidos, verificou-se que as amostras processadas com velocidades inferiores (17rpm) em ambas as temperaturas, apresentaram maiores valores de área e consequentemente maior capacidade de dissipação de energia, ou ainda maior conversão de energia mecânica em térmica. A amostra com a combinação 23 rpm/140 °C apresentou a menor área de pico e consequente menor tenacidade. Esta mesma amostra apresentou o menor platô inicial para o módulo de armazenamento.

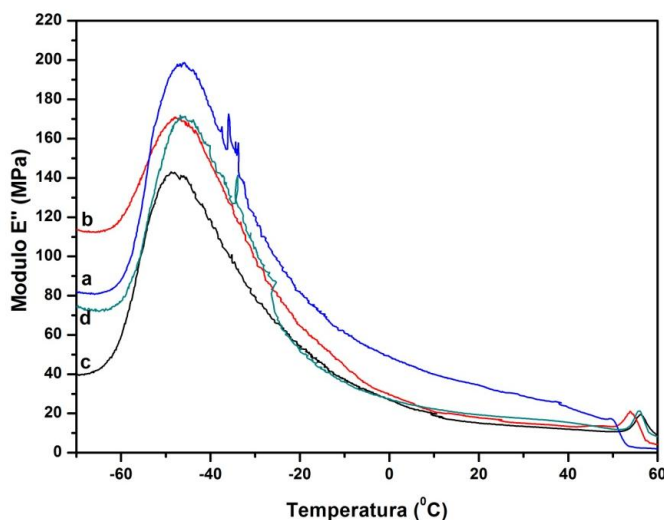


Figura 106 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17rpm/120°C (a), 23rpm/120°C (b), 17rpm/140°C (c) e 23rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Tabela 11 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E'' para os diferentes parâmetros de processo utilizados.

Amostra/parâmetro	Área (u.a.)
17/120	2563,7
23/120	1992,5
17/140	2519,5
23/140	973,4

Por fim foram analisadas as curvas de Tan delta em função da temperatura para as amostras de PCL (Figura 107). Nestas também

podem ser feitas considerações principalmente em relação à largura das regiões caracterizadas como de transição da fase α . Considerando pequenas variações de início dos picos, suas larguras permaneceram próximas. Quanto maior a largura dos picos, maior o espectro de relaxação do material, ou seja, o material absorve energia em uma faixa mais ampla de frequência (CASSU, 2005). Assim, para as amostras sem adição de fármaco as faixas de absorção se mantiveram bastante semelhantes.

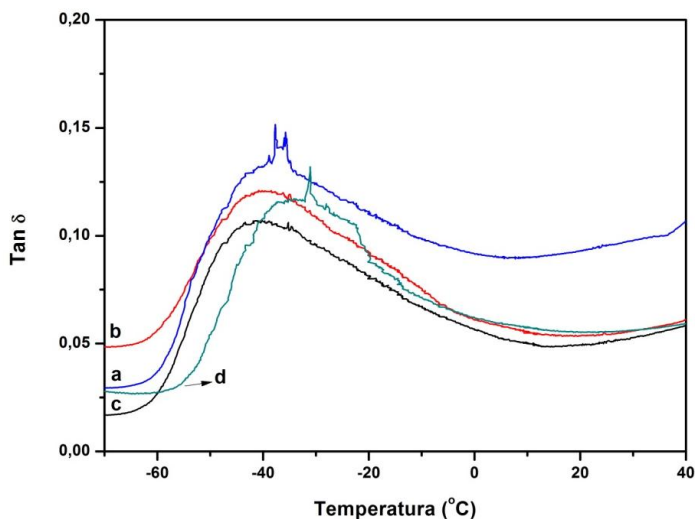


Figura 107 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

O principal resultado a ser extraído desta análise consiste no valor correspondente ao pico da curva de Tan delta que é atribuída à temperatura de transição vítrea do material (T_g). Apesar do pico referente à curva do módulo de perda também se referir a transição citada, diversos autores dentre eles (KAFI, 2011) e (GOFFIN, 2011) tomaram como referência o pico da tangente de perda como sendo mais fiel uma vez que relaciona pontos de máximo e mínimo entre os módulos de perda e armazenamento, respectivamente. Deste modo, a Tabela 12 lista os valores de T_g para as amostras analisadas. Entre os extremos observados ocorreu uma variação de 4 °C. Em média, os valores foram da ordem de -39 °C.

Tabela 12 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL.

Amostra/parâmetro	Tg (°C)
17/120	-39
23/120	-41
17/140	-40
23/140	-37

A mesma sequência de gráficos expressa para o material puro foi seguida para os tubos de PCL com 15% de Sulfadiazina de Prata. Neste sentido, a primeira análise deu-se para o módulo de armazenamento (E'). As curvas para as diferentes combinações de parâmetros estão expressas na Figura 108. Ao contrário do verificado para a PCL pura, foram observados os mesmos dois grupos de curvas, porém agora diferenciados pela velocidade empregada. Velocidades maiores (23rpm) apresentaram valores de módulo E' (rigidez) mais baixos quando comparados com amostras processadas a 17 rpm para ambas as temperaturas. A variação entre os extremos foi muito mais pronunciada para as amostras com Sulfadiazina de Prata, cerca de 1100 MPa. Isso pode estar relacionado com uma menor homogeneidade das amostras e possíveis variações de dispersão do fármaco durante o processo. Devido à interação com o fármaco, velocidades inferiores, ou seja, maior tempo de exposição à temperatura e cisalhamento podem ter melhorado a dispersão das partículas de sulfadiazina no polímero, melhoramento a distribuição de esforços.

O perfil de decaimento da rigidez se mostrou bastante semelhante para as quatro amostras avaliadas, porém as mesmas se mantiveram diferenciadas em dois grupos até temperaturas próximas ao final da análise.

A Figura 109 correlaciona as curvas de módulo de perda (E'') para as amostras de PCL com Sulfadiazina de Prata em diferentes combinações de parâmetros de processamento. Novamente torna-se interessante correlacionar as intensidades e larguras dos picos através dos valores de área, como forma de sugerir alterações na tenacidade das amostras. Um fenômeno verificado entre as curvas (c e a) e citado por WILLIAMSON et al (2011) foi a mudança no posicionamento das mesmas em relação ao valor de Tg. A curva “c” 17 rpm/140 °C apresentou maior módulo de perda, refletindo possivelmente a ausência

de emaranhamentos significantes, permitindo a movimentação das cadeias e consequente menor resposta elástica (maior E''). Relativo a alteração do posicionamento dos picos verificou-se um pequeno deslocamento lateral em apenas uma das amostras (17 rpm/140 °C), que apresentou ainda a maior área calculada (Tabela 13). Este fato pode estar relacionado com uma pior interação entre polímero e fármaco ou maior heterogeneidade da amostra (KUMAR, 2012).

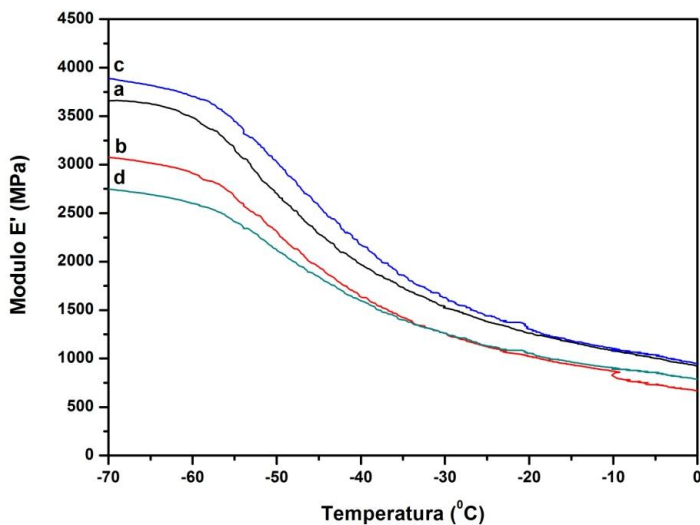


Figura 108 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL/SAg processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

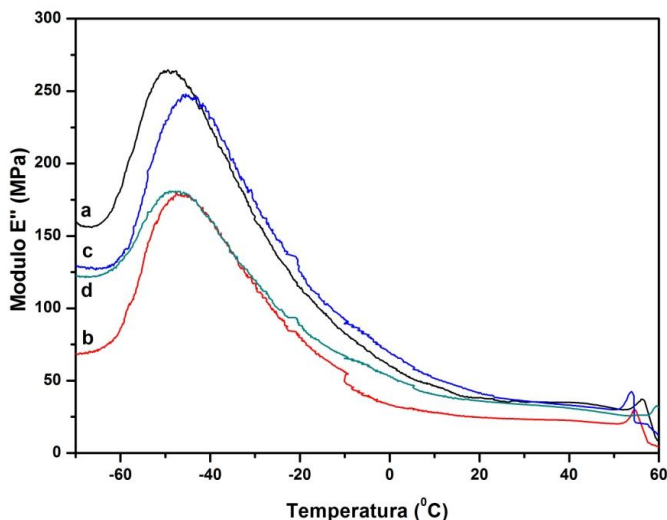


Figura 109 - Sobreposição de curvas do módulo de perda (E'') para amostras tubulares de PCL/SAG processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Tabela 13 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E'' para os diferentes parâmetros de processo utilizados.

Amostra/parâmetro	Área (u.a.)
17/120	2158,4
23/120	2627,6
17/140	2716,1
23/140	1148,1

A análise das curvas de tangente de perda para as amostras tubulares com adição de Sulfadiazina de Prata podem ser visualizadas na Figura 110. Avaliando-se primeiramente a largura das transições, novamente podem-se dividir as amostras em dois grupos diferenciados pelas velocidades de processamento. As amostras (a e c) apresentam maior alongamento da transição e consequente maiores espectros de relaxação. As curvas (b e d) apesar de um pequeno desvio ao final das transições se apresentam mais semelhantes.

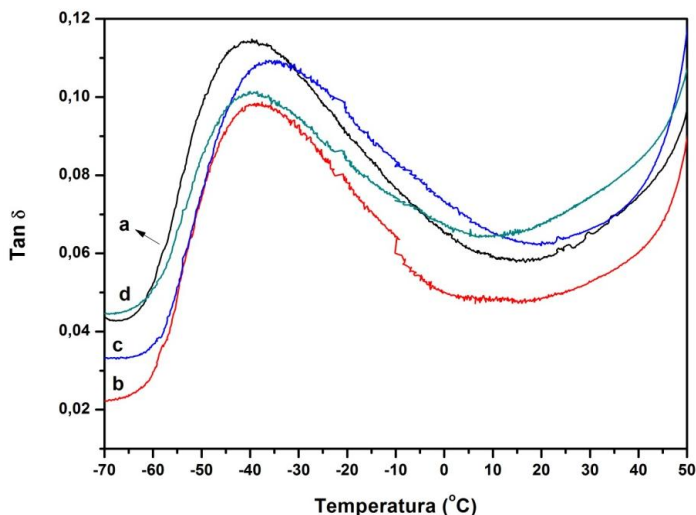


Figura 110 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL/SAg processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Em termos dos picos referentes à temperatura de transição vítrea do material, a Tabela 14 traz estes valores correlacionados à combinação de parâmetros utilizada no processamento. A variação presente entre os extremos foi da ordem de 5 °C e o valor médio encontrado para os tubos com incorporação da Sulfadiazina de Prata foi de -47 °C, valor este deslocado cerca de 8 °C à esquerda se comparado com as amostras de PCL pura. Este deslocamento denota a interação entre fármaco e estrutura molecular do material, ampliando a faixa de temperatura em que se tem mobilidade das cadeias poliméricas.

Tabela 14 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL/SAg.

Amostra/parâmetro	Tg (°C)
17/120	-49
23/120	-46
17/140	-44
23/140	-48

4.1.8 Comportamento sob fluência de amostras tubulares de PCL/SAg

Os materiais poliméricos apresentam uma propriedade distintiva que consiste na dependência de suas propriedades mecânicas em função do tempo. Uma maneira de observar este conceito é submeter à amostra a um ensaio de fluência, onde a mesma é mantida deformada com um peso constante e procede-se a medição da deformação progressiva com o passar do tempo (CANEVAROLO, 2007). Existem diversos modelos matemáticos que buscam expressar o comportamento viscoelástico do material sob fluência. Podemos citar o modelo conjugado de Maxwell-Voigt expressa pela Figura 111 onde pode ser confrontada a equação gerada a partir do modelo conjunto simbolizado por amortecedores e molas ligados em série e paralelo. Lembrando que: t refere-se ao tempo, E_1 ao módulo de armazenamento, E_2 ao módulo de perda, σ a tensão inicial e η a viscosidade.

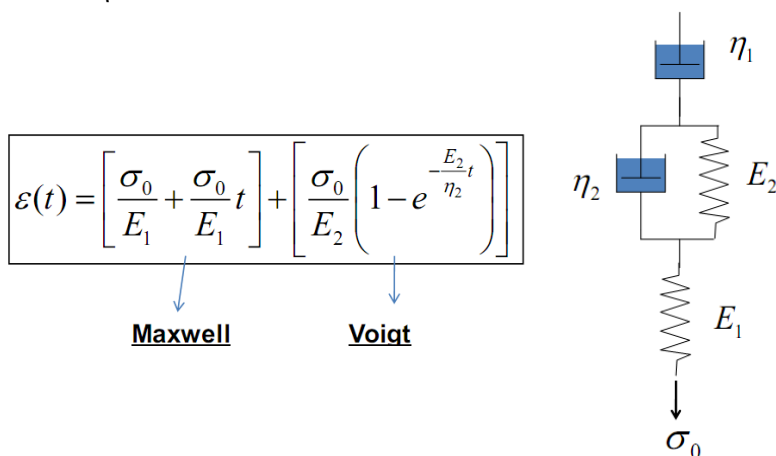


Figura 111 - Equação correspondente ao ensaio de fluência e a correlação das variáveis com o modelo proposto por Maxwell-Voigt (CANEVAROLO, 2007).

O ensaio mecânico de fluência, também conhecido como “*creep*”, objetiva a simulação de esforços mecânicos que geram deformações decorrentes do uso de uma determinada geometria. O ensaio inclusive pode avaliar até mesmo o projeto de um produto. Este ensaio de fluência está relacionado ao envelhecimento físico do material, ou seja, a danos causados pela lenta relaxação das cadeias poliméricas (GOMES, 2009).

A dinâmica do ensaio consiste na aplicação de uma tensão pré-determinada à amostra, sendo esta registrada em função do tempo. Na etapa posterior ocorre a retirada da tensão e mede-se a deformação recuperável que consiste no retorno da deformação resultante da resposta elástica. Um esquema representativo é apresentado na Figura 112.

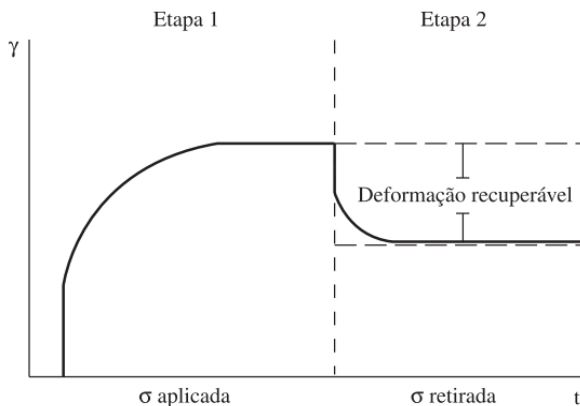


Figura 112 - Curva representativa da resposta de um material viscoelástico durante o ensaio de fluência (GOMES, 2009).

Para verificação comparativa dos resultados foram avaliadas amostras de PCL em conjunto com amostras de PCL/SAg. Selecionou-se a combinação de parâmetros intermediária (20 rpm/130 °C) devido à impossibilidade de realização de diversas amostras de cada composição. Ainda, por se tratar de um ensaio complementar realizado na etapa final do trabalho, dispúnhamos de pequena quantidade de amostras. A Figura 113 apresenta os resultados de fluência para as amostras de PCL e PCL/SAg. Dentre as principais observações, determinou-se que os materiais apresentaram deformações mais elevadas durante o primeiro carregamento, além de recuperações próximas (na faixa de 75%). Analisando somente a PCL observou-se que as deformações se mantiveram próximas a 7,30% do segundo ao quinto carregamento. O percentual de recuperação se elevou para valores superiores a 99%, mantendo-se próximo a 95% nos carregamentos finais. Para a PCL/SAg, as deformações a partir do segundo carregamento foram de 4,66 a 4,45%. Os valores de recuperação se mantiveram em torno de 93% para todas as repetições de carregamento.

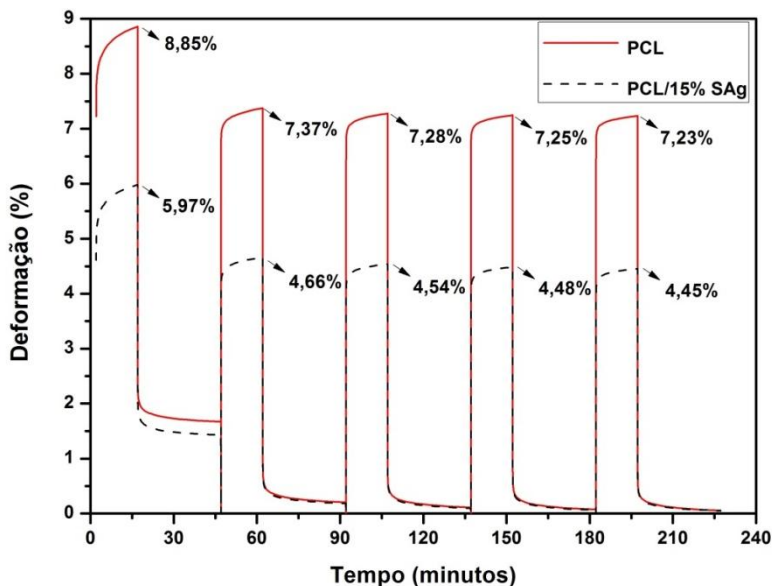


Figura 113 - Perfis de deformações sucessivas para amostras de PCL e PCL/SAg (AUTORIA PRÓPRIA).

Em trabalho recentemente publicado por YAO et al (2013) foi discutido a resposta em fluência de poliuretano e poliuretano com diferentes concentrações de nanotubos de carbono. Avaliando os percentuais de recuperação obtidos pelo autor, que variaram entre 50 e 80%, percebe-se grande potencial para o material PCL/SAg devido a grande recuperação elástica encontrada.

4.2 FABRICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/IBP

Esta seção está dedicada à discussão e comparação das amostras obtidas a partir de policaprolactona pura, citada no decorrer do texto como (PCL) e amostras tubulares fabricadas em policaprolactona com adição de 15% de Ibuprofeno, referenciadas como (PCL/IBP). Uma vez que os resultados referentes ao material puro foram repetidos em ambas as seções, algumas discussões foram mantidas inalteradas para facilitar o comparativo entre estas e as amostras com fármaco.

4.2.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura

Após a captação de imagens da superfície transversal dos tubos obtidas através de fratura criogênica, a primeira análise consistiu na visualização da circularidade, diâmetros e espessuras de parede obtidas com as diferentes composições empregadas. A Figura 114 apresenta uma vista geral dos tubos processados com policaprolactona pura (a) e policaprolactona com Ibuprofeno (b).

Em termos da circularidade obteve-se novamente bom desempenho, mostrando que a técnica de extrusão vertical mesmo sem conter, a priori calibradores, mantém o formato esperado inicialmente. Os diâmetros mensurados foram da ordem de 1,5 ($\pm 0,3$) mm com pequena variação entre composições. A espessura média de parede foi incrementada para 300 (± 50) μm . À medida que se tem a fusão do Ibuprofeno no momento da extrusão, sua fluidez verificada em loco foi bastante superior, resultando em diâmetro levemente inferior após queda e estiramento do material sob mesma altura.

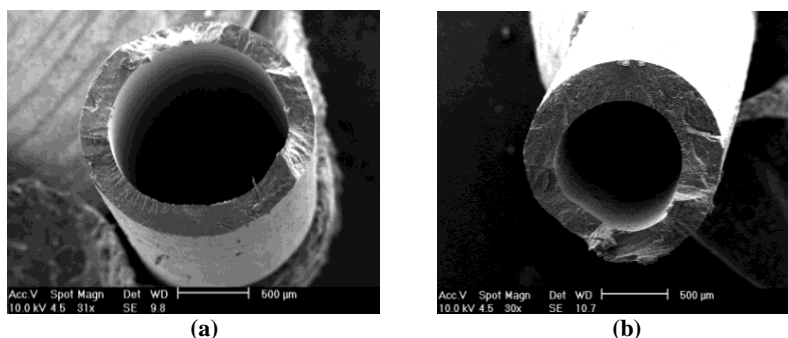


Figura 114 - Imagens da seção transversal de tubos obtidos a partir de diferentes composições. PCL pura (a), PCL/IBP (b) (AUTORIA PRÓPRIA).

Para uma avaliação inicial das condições microestruturais selecionou-se o aumento intermediário de 240X, visando neste momento o comparativo entre as diferentes combinações de parâmetros de processo para uma mesma mistura. Ressalta-se que as análises foram obtidas a partir de amostras fabricadas com combinações extremas dos parâmetros de processo, além de um ponto intermediário para facilitar o comparativo entre as mesmas. A Figura 115 apresenta estas diferentes combinações para tubos extrudados com policaprolactona. De modo geral as amostras apresentaram boa densificação, com exceção da combinação (17 rpm/120 °C) que apresentou alguns vazios. Acredita-se que este efeito foi propiciado pelo fato da combinação de parâmetros não gerar uma plastificação efetiva do material, a qual foi notada desde o momento dos testes iniciais e determinação da janela de processamento. Algumas imagens apresentaram irregularidades ou fendas na sua superfície, porém, estas podem estar relacionadas à própria fratura e não as características reais do material.

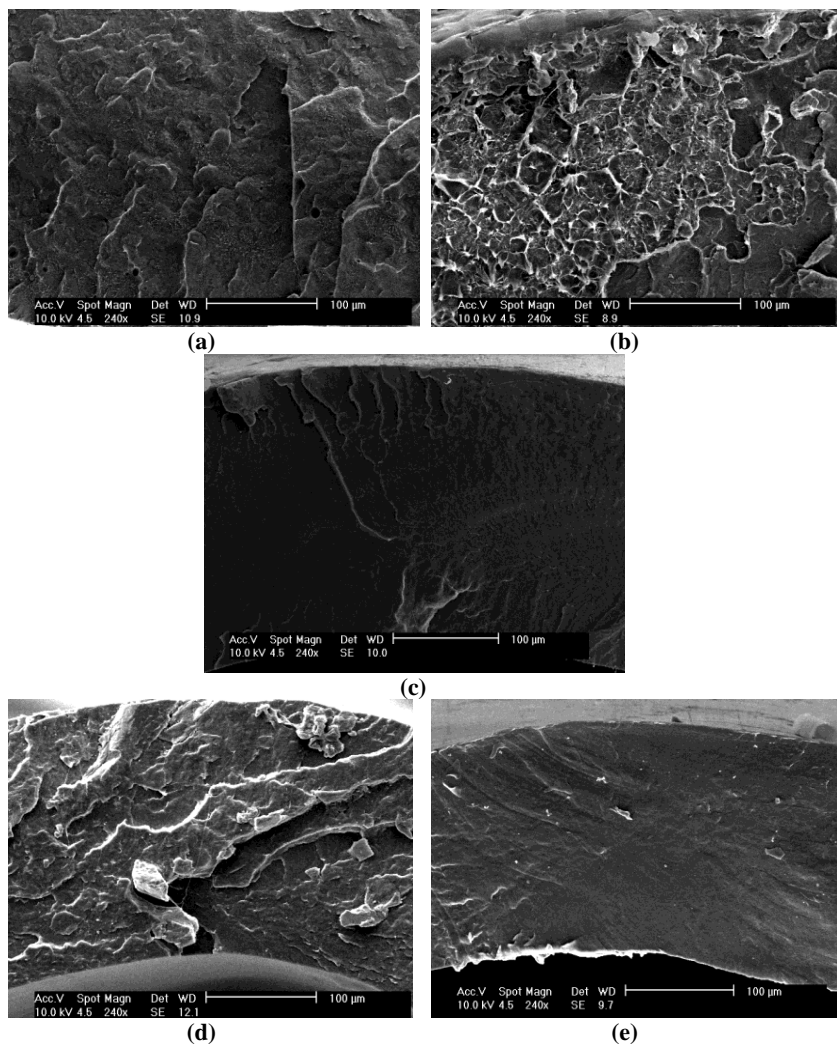


Figura 115 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d), 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).

Imagens da superfície de fratura dos tubos de policaprolactona com Ibuprofeno estão apresentadas na Figura 116. Nota-se grande densificação e a presença de pequenos e bem dispersos microporos, observados para as combinações de parâmetros que utilizaram velocidades inferiores da rosca (17 e 20 rpm). Para esta composição, as

velocidades baixas e o maior tempo de permanência no canhão podem levar a degradação pontual do fármaco Ibuprofeno que, liberando gases, gera os defeitos citados.

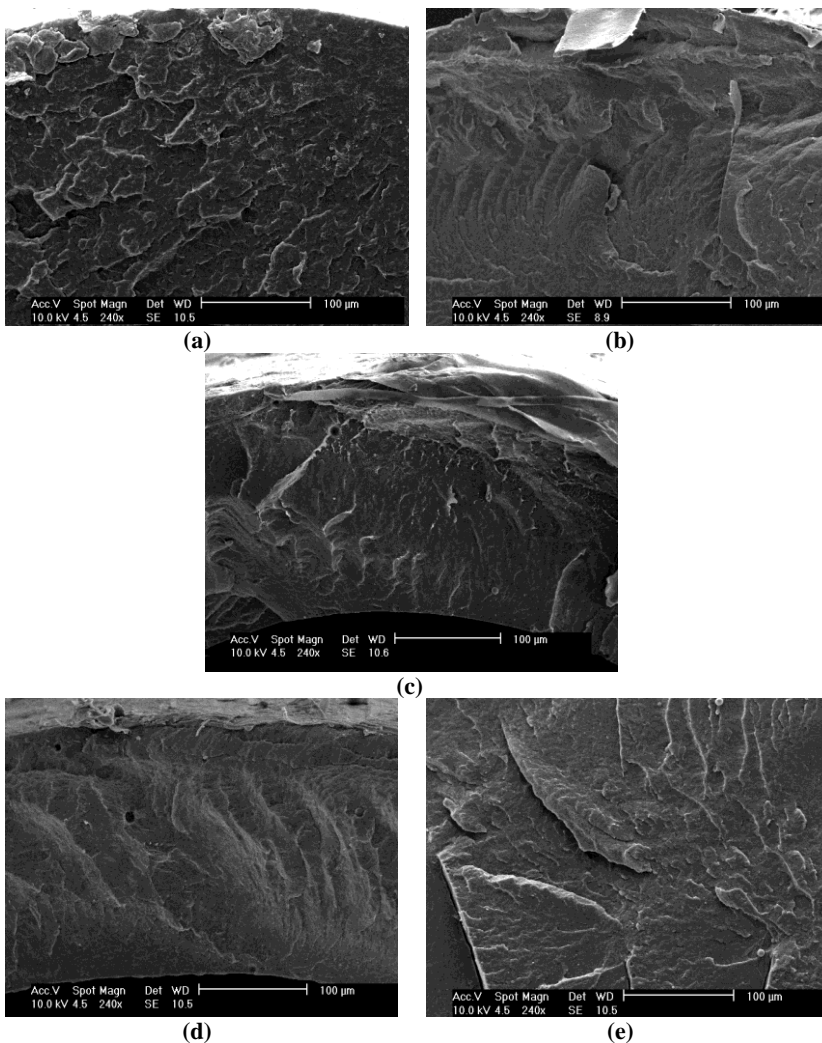


Figura 116 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL/IBP obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d) e 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 240X (AUTORIA PRÓPRIA).

Na Figura 117 um comparativo semelhante foi proposto, com aumento de 1000X, para as amostras com incorporação do fármaco antiinflamatório Ibuprofeno. Uma vez que este fármaco atinge sua fusão durante o processamento, torna-se difícil sua visualização, porém, foi possível verificar algumas partículas com fusão parcial em regiões mais esbranquiçadas. Levando em consideração este fato, pode-se sugerir um bom espalhamento do fármaco na matriz, principalmente quando expostas a velocidades de rosca baixa e medianas.

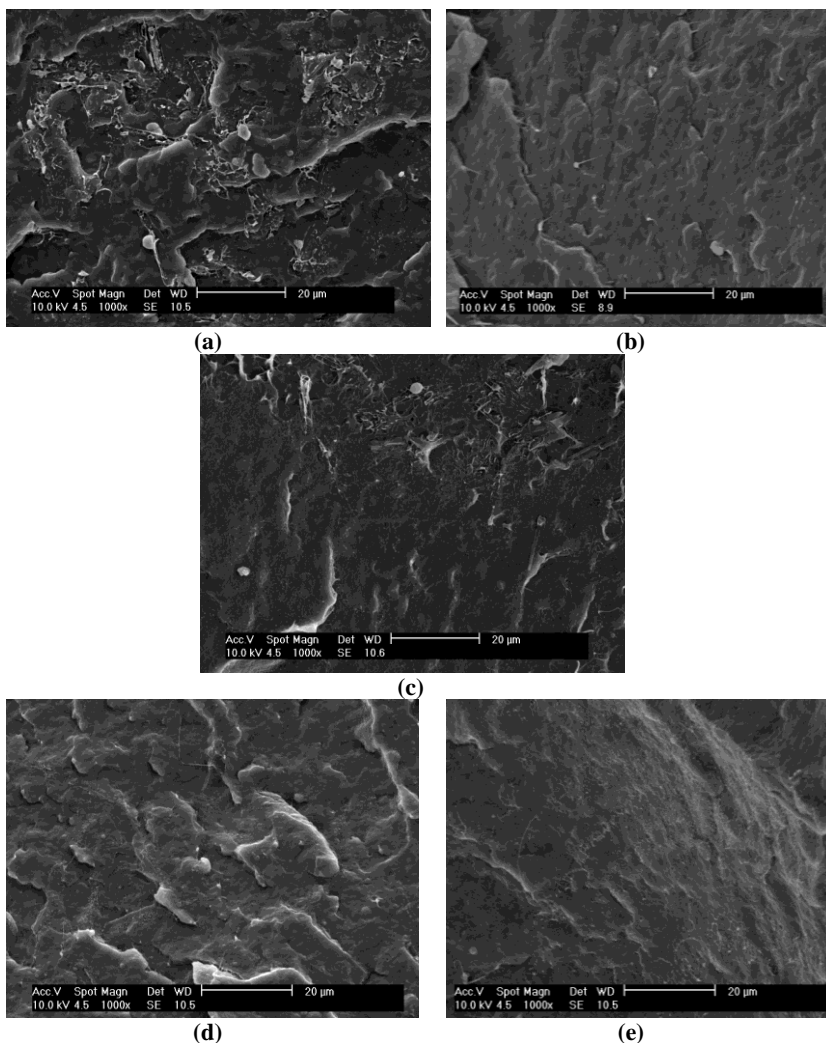


Figura 117 - Micrografias da superfície de fratura de amostras de PCL/IBP obtidas com: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 20 rpm/130 °C (c), 17 rpm/140 °C (d), 23 rpm/140 °C (e). Aumento de 1000X (AUTORIA PRÓPRIA).

Nas imagens da Figura 118 e Figura 119 um maior destaque é dado às regiões discutidas anteriormente (onde se verificam a presença de locais com fusão de fármaco, além de pequenas partículas parcialmente fundidas e com filetes fundidos e alongados).

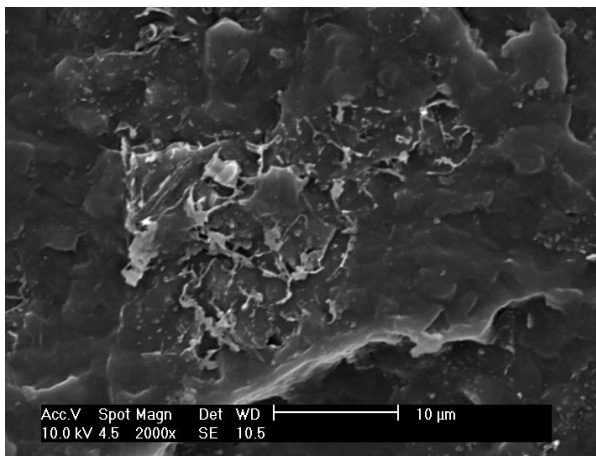


Figura 118 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/IBP processada a 17 rpm/120 °C (AUTORIA PRÓPRIA).

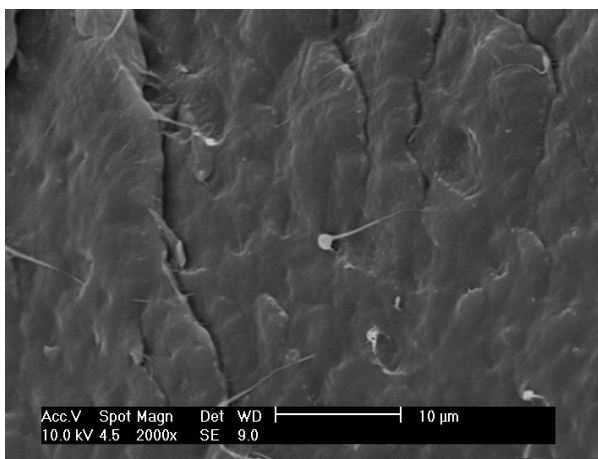


Figura 119 - Imagem de microscopia de amostra de PCL/IBP processada a 23 rpm/120 °C(AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 120 destaca os picos obtidos através de uma análise química em uma partícula isolada do material. A mesma apresentou carbono, oxigênio além de ouro proveniente do recobrimento da amostra, elementos estes constituintes do fármaco. A proporção de carbono/oxigênio encontrado na partícula de Ibuprofeno é maior que na

matriz de PCL, evidenciando sua composição ($C_{13}O_2H_{18}$) com maior proporção carbono/oxigênio que a PCL ($C_6O_2H_{10}$).

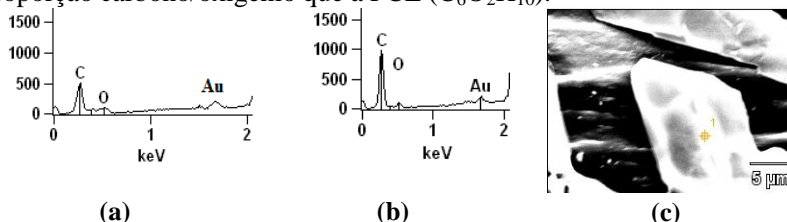


Figura 120 - Análise química da matriz de PCL (a) e fármaco Ibuprofeno (b). Partícula de fármaco tomada como alvo (c) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 121 apresenta imagens obtidas da região externa dos tubos de policaprolactona pura visualizadas em dois aumentos distintos (120 e 2000X). Estes aumentos foram selecionados devido à possibilidade de análise de regiões mais abrangentes, além de pontos específicos para verificar a textura de superfície obtida. Nas imagens contidas nas letras (a) e (b) as amostras foram processadas com velocidade de 17 rpm e temperaturas baixas (120 °C). Com o aumento menor vê-se uma textura mais rugosa da superfície que pode ser explicada pela falta de homogeneização devido à temperatura baixa, revelando o que havia sido explanado na seção de materiais e métodos, onde verificou-se que abaixo de 120 °C não foi possível a obtenção de estruturas tubulares estáveis devido a não plastificação do material. Porém, observando o aumento de 2000X verifica-se uma superfície mais lisa evidenciando que a rugosidade discutida anteriormente refere-se a descontinuidades de maiores dimensões. Pela análise das amostras processadas a 23 rpm e 120 °C, percebe-se uma textura de superfície com menos irregularidades. Pode-se atribuir este fato ao aumento do cisalhamento gerado no material devido a esta velocidade mais elevada, que se reflete em aumento da temperatura do material. Em temperaturas mais elevadas (140 °C) a superfície manteve-se com pouca irregularidade independente da velocidade utilizada.

Nas imagens referentes às letras (c), (e) e (g) foram encontradas linhas de fluxo evidenciadas pelo fluxo do material, uma vez que todas as imagens foram obtidas com os tubos na orientação horizontal. Estas linhas ou pequenas canaletas podem ocasionar diferenças no crescimento de células em contato com estas superfícies. Uma vez que estas estruturas são externas, texturas menos irregulares se tornam mais favoráveis por dificultar a adesão e o crescimento de células epiteliais que podem ser causa de infecções após o implante dos dispositivos tubulares (ICHIARA, 2008).

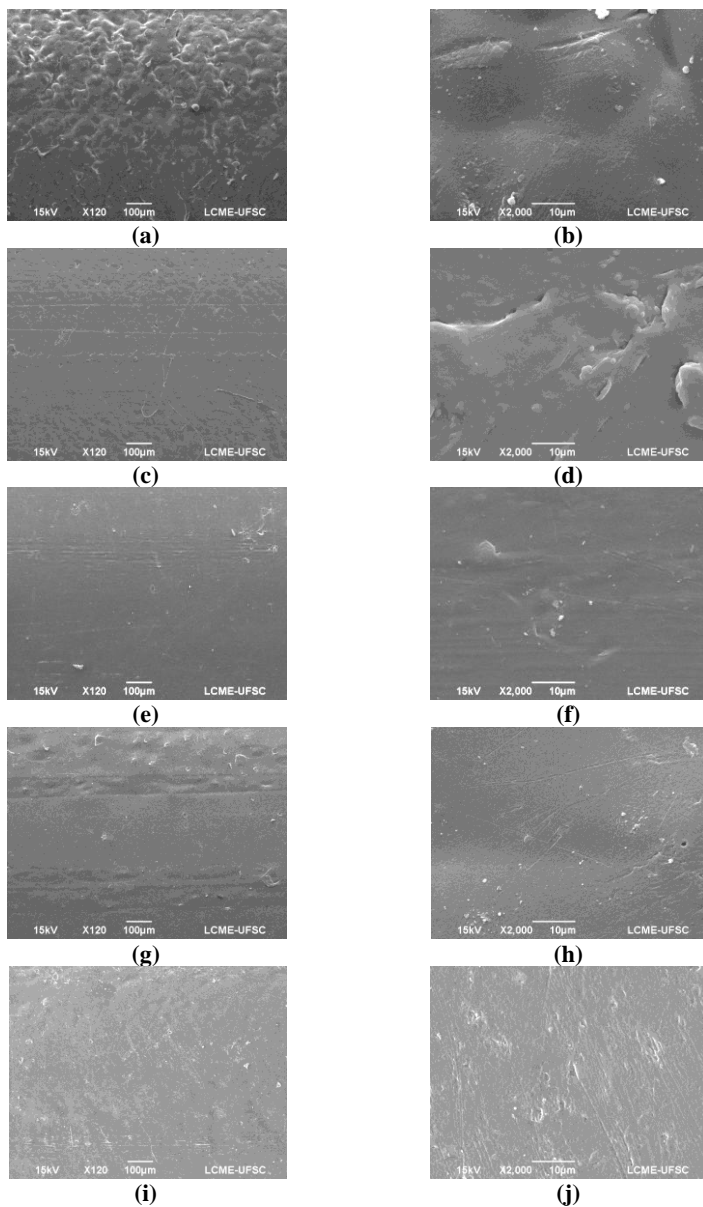


Figura 121 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em Policaprolactona (120 e 2000X): 17rpm/120°C (a e b), 23rpm/120°C (c e d), 20rpm/130°C (e e f), 17rpm/140°C (g e h) e 23rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).

Por fim, as imagens apresentadas na Figura 122 se referem à superfície externa dos tubos de PCL com a incorporação de 15% do fármaco Ibuprofeno. Nestas foram verificadas as alterações mais significativas tanto na formação de linhas direcionais quanto na textura de superfície. Em temperaturas baixas (letras (a) a (d)), observa-se a presença de partículas praticamente inalteradas ou pequenos rastros de fármaco levemente fundido, também depositado na superfície externa dos tubos. Em parâmetros intermediários (20 rpm/130 °C) verifica-se uma divisão clara da textura se comparada às amostras processados com 140 °C em ambas as velocidades. Nestas, além da presença de linhas carregadas com fármaco, foram encontradas escamações e deslocamento de material provocado provavelmente por alterações reológicas do mesmo uma vez que exposto a estas temperaturas verifica-se uma fusão do fármaco com recristalização do mesmo na superfície.

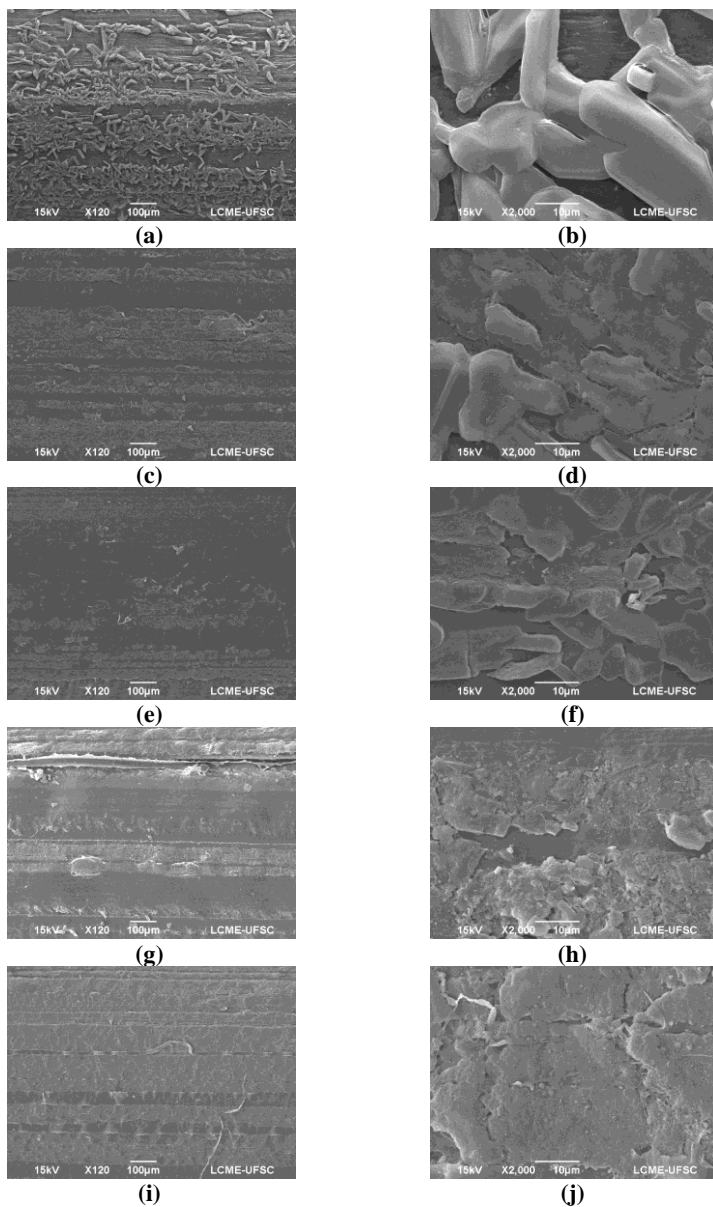


Figura 122 - Micrografias da superfície externa de tubos fabricados em PCL/IBP (120 e 2000X): 17 rpm/120°C (a e b), 23 rpm/120°C (c e d), 20 rpm/130°C (e e f), 17 rpm/140°C (g e h) e 23 rpm/140°C (i e j) (AUTORIA PRÓPRIA).

A superfície interna dos tubos fabricados foi a próxima a ser analisada. Seguindo a mesma ordem das imagens anteriores, os primeiros tubos avaliados foram àqueles obtidos de PCL (Figura 123, AUTORIA PRÓPRIA). A textura interna dos tubos é de extrema importância para a aplicação pretendida, pois quando se trata de crescimento e adesão celular, a presença de caminhos ou mesmo rugosidade é um fator impactante no resultado final.

De modo geral os tubos de PCL mostraram-se muito pouco rugosos e em alguns casos com acabamento considerado excelente. As exceções foram os tubos obtidos em temperaturas mais baixas (120 °C), onde novamente verificou-se uma deficiência na plastificação e consequente homogeneização do material. Em aumentos mais elevados como os representados pelas letras (c) e (f) ocorre a união de pequenas porções fundidas do material, assemelhando-se em alguns casos a uma microestrutura oriunda do processo de sinterização. Com exceção do tubo apresentado na imagem da letra (a) os demais não apresentaram ranhuras direcionais e praticamente nenhuma irregularidade visualizada com aumentos de até 1000X.

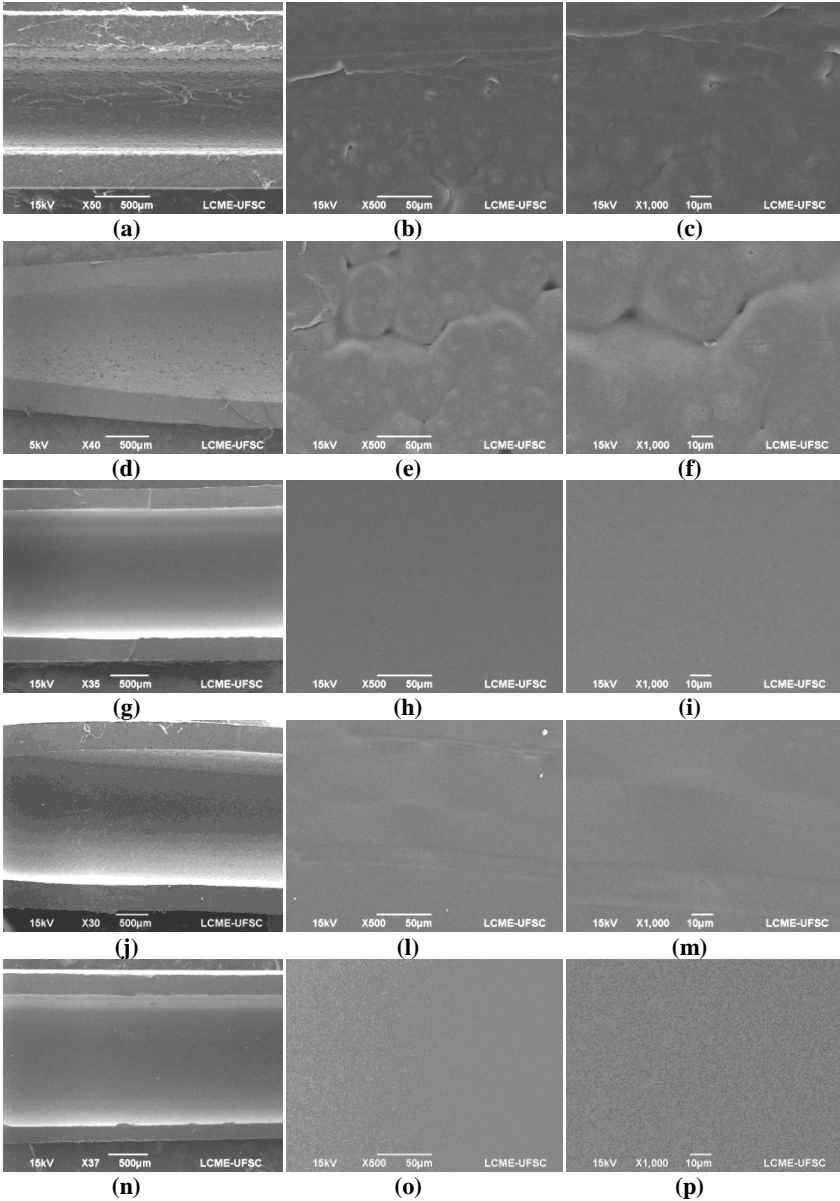


Figura 123 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em Policaprolactona (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)

O efeito observado externamente com a inserção de 15% do fármaco Ibuprofeno repetiu-se na avaliação da superfície interna de acordo com a Figura 124 (AUTORIA PRÓPRIA), onde ocorreram também as maiores variações se comparado aos tubos de material puro e com Sulfadiazina de Prata. Em temperaturas baixas (120 °C), a textura macroscópica dos tubos se mostrou sem grandes irregularidades, seguindo um padrão bastante liso. Porém, visto em maiores aumentos alguns locais apresentaram irregularidades na superfície, localizadas principalmente nas extremidades onde foram realizadas as secções dos tubos.

Em temperaturas médias e elevadas (130 e 140 °C) para todas as velocidades praticadas, ocorreram alterações bastante significativas em termos do aparecimento de ranhuras direcionadas horizontalmente, além de regiões onde ocorreu a fusão e aglomeração do fármaco após o resfriamento. Estas estruturas repetidas tanto nas regiões internas quanto externas sugerem que o fármaco depois de fundido não apresenta boa compatibilidade com o polímero, agregando-se na forma principal de linhas radiais na mesma direção de extrusão e em grande parte na superfície.

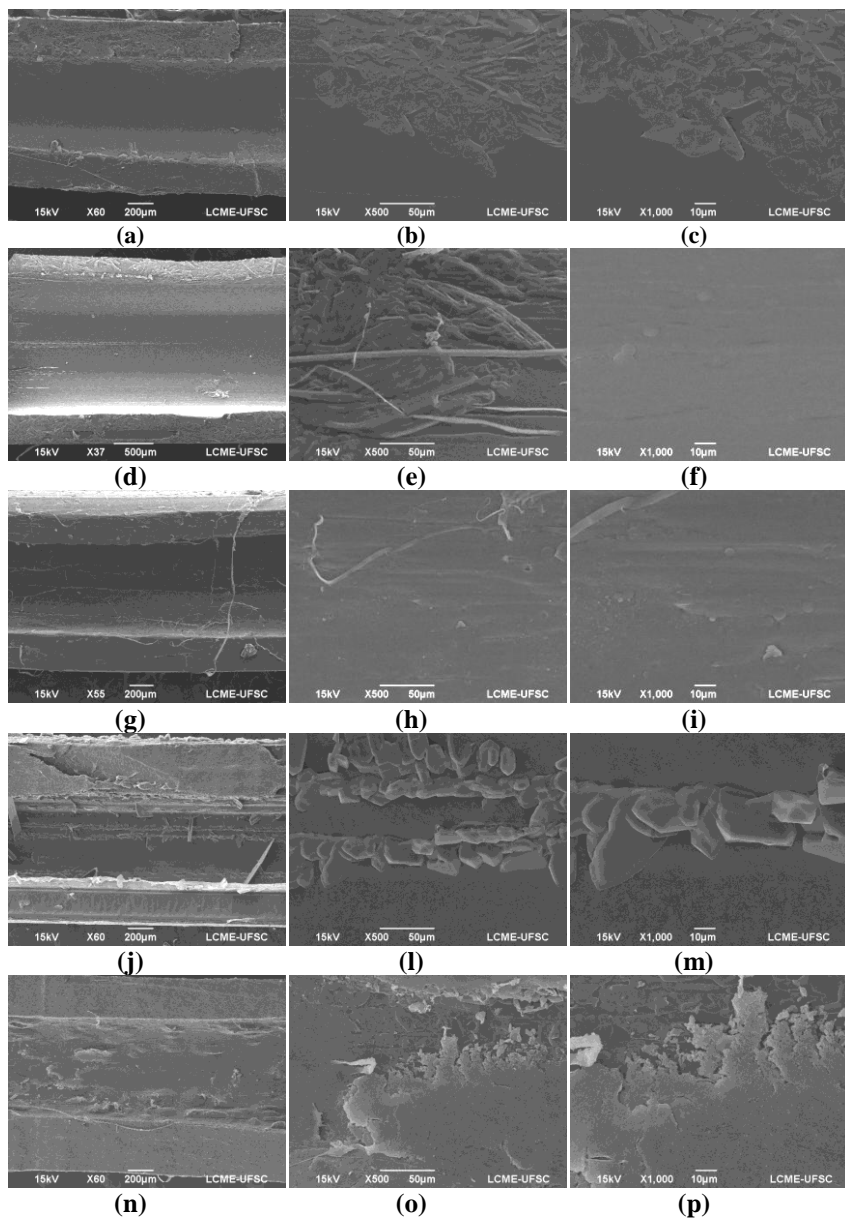


Figura 124 - Micrografias da superfície interna de tubos fabricados em PCL/IBP (50*, 500 e 1000X): 17 rpm/120°C (a, b e c), 23 rpm/120°C (d, e e f), 20 rpm/130°C (g, h e i), 17 rpm/140°C (j, l e m) e 23 rpm/140°C (n, o e p)

4.2.2 Caracterização através da técnica de difração de raios X

Perfis obtidos a partir dos ensaios de difração de raios X para amostras de policaprolactona em diferentes combinações de parâmetros podem ser vistos novamente na Figura 125. Percebe-se a manutenção dos picos intensos característicos da PCL, com maior alteração e aparecimento de um pequeno halo lateral para as amostras obtidas com velocidades de rosca de 17 rpm. Por outro lado as amostras fabricadas com temperaturas inferiores (120 °C) apresentaram um aumento na intensidade dos picos referentes ao plano cristalográfico (100). Um desvio acentuado de posicionamento marcou a relação entre a amostra em pellets e as demais, processadas em diferentes combinações.

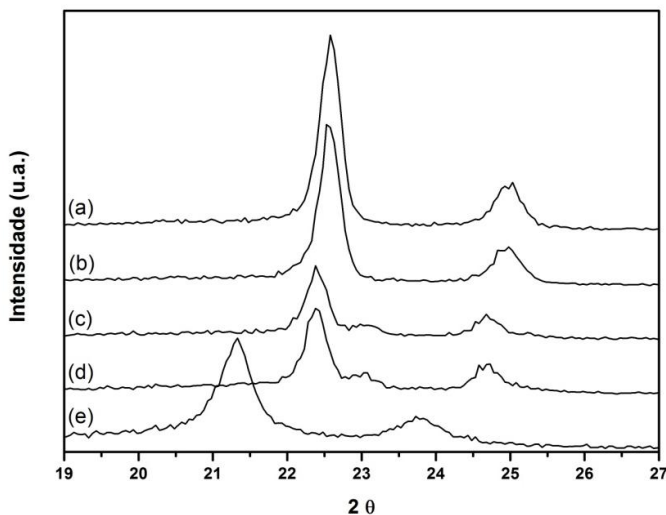


Figura 125 - Difratoograma comparativo entre as amostras de PCL 17 rpm/120°C (a), PCL 23 rpm/120°C (b), PCL 17 rpm/140°C (c), PCL 23 rpm/140°C (d) e PCL em *pellet* (e) (AUTORIA PRÓPRIA).

Os valores apresentados na Tabela 2 representam os percentuais de cristalinidade obtidos através da integração múltipla dos picos encontrados no ensaio de difração de raios X. A partir dos valores pode ser determinado que em relação às características do material anteriormente ao processo, ocorreu uma tendência de manutenção da cristalinidade original com temperaturas mais elevadas e um aumento significativo da mesma (cerca de 10%) quando processado com temperaturas inferiores. Relativo à variação de velocidade da rosca, não

foi percebido alteração significativa em relação ao percentual cristalino. Neste caso sugere-se que o material a uma temperatura inferior apresentou manutenção do ordenamento molecular gerado devido ao cisalhamento do processo. Uma vez submetido a temperaturas inferiores (da ordem de 120 °C), o mesmo alcança de maneira mais rápida sua solidificação, mantendo de maneira mais proeminente o alinhamento molecular anteriormente citado. A uma temperatura mais elevada, o material apresenta mais tempo para sofrer o fenômeno de inchamento do extrudado, gerando emanhamento molecular e consequente redução da cristalinidade.

Tabela 15 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL fabricada em diferentes combinações de parâmetros de processo.

Material/Parâmetro	Cristalinidade (%)
PCL 17rpm/120°C	38
PCL 23rpm/120°C	39
PCL 17rpm/140°C	25
PCL 23rpm/140°C	28
PCL em pellets	30

A Figura 126 apresenta os difratogramas para as amostras de PCL/IBP fabricadas com diferentes parâmetros de processamento. Ao contrário do verificado anteriormente, não surgiram novos picos característicos do fármaco, porém, notou-se o aparecimento de um pequeno halo junto ao pico principal da PCL. De acordo com PANT (2011) e seus colaboradores, o aparecimento deste fenômeno nos gráficos de DRX deve-se a interação dos componentes a nível molecular. Uma vez que o Ibuprofeno alcança sua fusão durante o processo, a interação entre as fases tornou-se mais facilitada. Ainda, ocorreu um deslocamento mais intenso dos picos direcionado a menores ângulos, além de perfis contendo maior ruído.

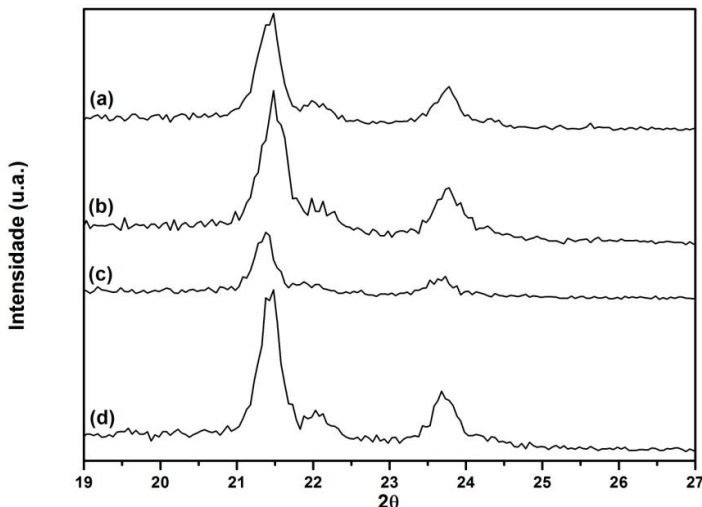


Figura 126 - Difratograma comparativo entre as amostras de PCL/IBP 17 rpm/120°C (a), PCL/IBP 23 rpm/120°C (b), PCL/IBP 17 rpm/140°C (c) e PCL/IBP 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Em trabalho publicado por AJILI (2007), o autor estudou a miscibilidade entre PCL e PCL diol e verificou sua influência na cristalinidade. De acordo com as alterações verificadas nos picos, observou-se semelhança entre estes e os apresentados neste trabalho. Observou-se que a posição do pico de difração no plano (110) da PCL foi deslocado para valores mais baixos com o aumento de conteúdo PCL diol. Isto mostra que o eixo-b da célula unitária ortorrômbica de PCL teve seu espaçamento interplanar aumentado, de acordo com a lei de Bragg.

Para cálculo dos valores percentuais de cristalinidade observados para as amostras com incorporação de Ibuprofeno foram considerados os picos referentes à PCL e suas alterações uma vez que não foram verificados picos exclusivos do fármaco. Em relação aos valores e comparativos, os mesmos estão dispostos na Tabela 16. De modo geral, observou-se um aumento do grau de cristalinidade com elevação da velocidade imposta à rosca. Mesmo assim, os maiores valores se mostraram inferiores ao do material antes do processamento.

Tabela 16 - Valores percentuais de cristalinidade da PCL com Ibuprofeno fabricados em diferentes combinações de parâmetros de processo.

Material/Parâmetro	Cristalinidade (%)
PCL/IBP 17rpm/120°C	22,5
PCL/IBP 23rpm/120°C	24
PCL/IBP 17rpm/140°C	16,5
PCL/IBP 23rpm/140°C	22

4.2.3 Caracterização através da técnica infravermelho com reflectância atenuada total (FTIR-ATR)

A Figura 127 apresenta uma sobreposição de curvas obtidas pela técnica de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) pela técnica de reflectância atenuada (ATR) de amostras de PCL. Como já discutido anteriormente, se encontram em destaque os picos da ordem de 2950 cm^{-1} referentes a carbonos secundários principalmente, além do pico em 1720 cm^{-1} correspondente a carbonila (PAQUET et al, 2010). As maiores alterações de intensidade foram verificadas principalmente nos picos de carbonila e ligações CH quando utilizadas velocidades superiores de rosca.

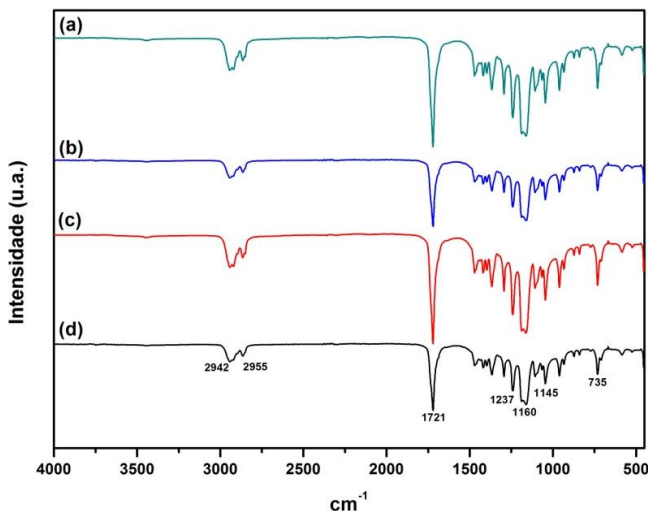


Figura 127 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c) e 23 rpm/140 °C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 128 apresenta sobreposições de curvas das amostras de PCL/IBP obtidas pela técnica de FTIR-ATR. Um espectro característico do fármaco Ibuprofeno apresenta vibrações na região entre 3250 a 2700 cm^{-1} que correspondem à sobreposição das bandas de alguns grupos funcionais, dentre eles o estiramento do grupo OH presente em ácidos carboxílicos, vibrações C-H referentes a grupos CH_3 e também a anéis aromáticos (VAZ, 2012). Picos na faixa de 1640 cm^{-1} também estão relacionados a anéis aromáticos (PAQUET et al, 2010). Ainda, os picos nas regiões 1055, 1419, 1547 e 2951 cm^{-1} confirmam as vibrações OH, C-C, C=O e C-H respectivamente (NARAYANAN et al, 2013). Na região de 1720 cm^{-1} verifica-se o estiramento da banda de carbonila (C=O), pico de alta intensidade que é característico do Ibuprofeno (MALLICK et al, 2011). Em trabalho publicado por LABUSCHAGNE (2011) é reportado a possibilidade de aparecimento de vibrações na faixa de 1600 cm^{-1} relacionadas à umidade absorvida.

Nos espectros de FTIR para as misturas PCL/IBP foram verificadas alterações de intensidade que evidenciam pequenas variações na quantidade de fármaco presente na amostra, nos picos em 580, 668 e 735 cm^{-1} . O afinamento dos picos também pode ser indício da modificação de cristalinidade na amostra, sendo que os mais pontiagudos correspondem a produtos mais cristalinos. Novamente, verificou-se coerência com os resultados obtidos por DRX, pois a inserção do fármaco reduziu o percentual cristalino total das amostras e alargou algumas bandas e picos no FTIR.

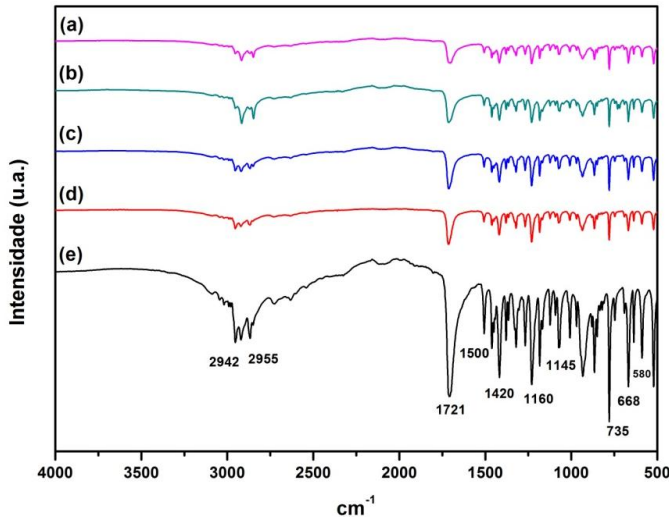


Figura 128 - Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PCL/IBP fabricadas em diferentes condições de processamento, as quais: 17 rpm/120 °C (a), 23 rpm/120 °C (b), 17 rpm/140 °C (c), 23 rpm/140 °C (d) e Ibuprofeno (e) (AUTORIA PRÓPRIA).

4.2.4 Avaliação mecânica dos tubos através dos ensaios de Tensão X Deformação

Anterior à análise estatística realizada nesta seção, tornasse pertinente situar o leitor com os valores médios dos extremos e ponto intermediário, referentes à propriedade módulo de flexão (Tabela 17).

Tabela 17 - Valores médios referentes ao módulo de flexão para as amostras de PCL e PCL/IBP.

	Módulo de Flexão (MPa)*	Desvio Padrão (±)
PCL 17/120	399,1	32
PCL 23/120	354,6	49
PCL 20/130	175	20
PCL 17/140	160	9
PCL 23/140	218	29
PCL/IBP 17/120	206,1	33
PCL/IBP 23/120	216,5	35
PCL/IBP 20/130	425,2	40
PCL/IBP 17/140	309,3	52
PCL/IBP 23/140	650,6	56

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

Considerando um grau de confiança de 95%, verificou-se que para a policaprolactona com adição de Ibuprofeno, o módulo de flexão demonstrou estar mais sujeito a alterações devido ao fármaco e a interação entre fármaco e temperatura. Esta com razão-F extremamente elevada. Os demais fatores avaliados não se mostraram influentes na propriedade estudada. Nesta análise, o ajuste dos pontos ao modelo matemático (r^2) apresentou um percentual bastante elevado (cerca de 91%). As considerações feitas podem ser melhor visualizadas com o auxílio da Tabela 18.

Tabela 18 - Análise de variância para o módulo de flexão.

<i>Fator</i>	Soma dos quadrados	GL	Quadrados médios	Razão-F	Valor-P
A: Temperatura do polímero	2190,1	1	2190,1	0,47	0,5217
B: Velocidade da rosca	17058,9	1	17058,9	3,69	0,1127
C: % Fármaco	36017,9	1	36017,9	7,80	<u>0,0383</u>
AA	6945,2	1	6945,2	1,50	0,2747
AB	23479,4	1	23479,4	5,08	0,0739
AC	136451,0	1	136451,0	29,54	<u>0,0029</u>
BB	2459,9	1	2459,9	0,53	0,4983
BC	20111,7	1	20111,7	4,35	0,0913
Erro total	23095,2	5	4619,0		
Total corrigido	261586,0	13			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de módulo de flexão está apresentada na equação 8. Onde MF refere-se ao módulo de flexão e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância.

$$\text{MF (MPa)} = 13718,3 - 181,6A - 98,5B - 240,2C + 0,5A^2 + 1,8AB + 1,6AC - 3,4B^2 + 2,0BC \quad (8)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio de software específico, o melhor desempenho em relação à minimização do módulo de flexão foi obtido com a combinação de parâmetros 17 rpm/140 °C e 0% de fármaco.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A Figura 129 apresenta a superfície de resposta para o módulo de flexão dos tubos poliméricos sem adição de fármaco. A combinação de menores temperaturas e velocidades de rosca proporcionaram maiores valores de módulo de flexão. A variação de temperatura se mostrou mais influente para o material puro.

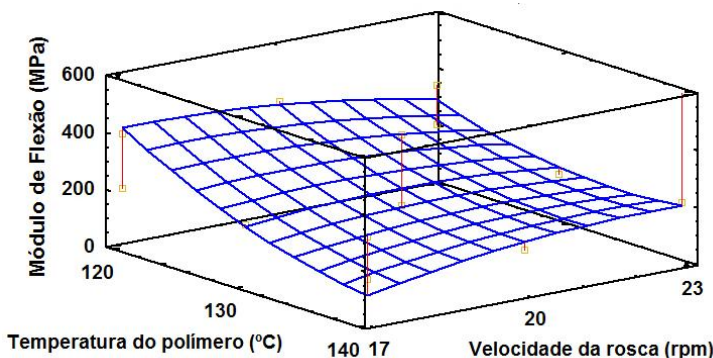


Figura 129 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

A interação das variáveis em relação ao módulo de flexão para amostras de PCL com adição de 15% de Ibuprofeno está apresentada na Figura 130. Neste caso, maiores temperaturas (na faixa de 140 °C) e velocidades da ordem de 23 rpm demonstraram ser propícias à obtenção de amostras mais rígidas. As temperaturas mais elevadas são responsáveis pelo incremento no processo de fusão e mistura entre polímero e fármaco. Deve ser levada em consideração a dispersão dos pontos experimentais, principalmente nos locais onde ocorreram os valores mais elevados.

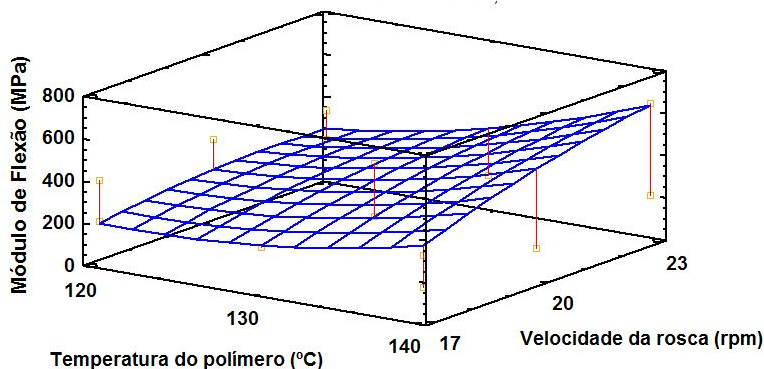


Figura 130 - Superfície de resposta referente ao módulo de flexão das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).

Pela avaliação dos efeitos gerados por cada fator isolado, percebeu-se a influência não linear dos fatores temperatura e velocidade da rosca apresentados na Figura 131.

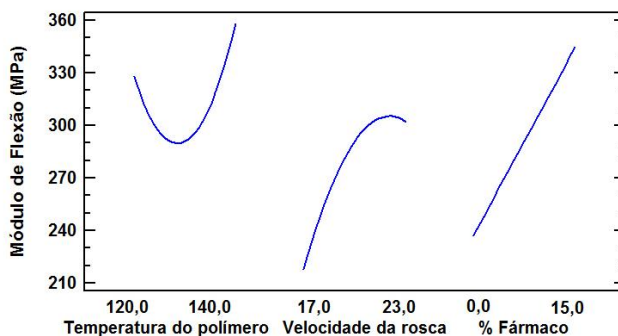


Figura 131 - Efeitos lineares das variáveis para o módulo de flexão (AUTORIA PRÓPRIA).

Novamente, com o intuito de facilitar a percepção e comparativo dos resultados, seguem os valores de média e desvio padrão referentes à tensão a 15% de deformação (Tabela 19).

Tabela 19 - Valores médios referentes a tensão a 15% de deformação para as amostras de PCL e PCL/IBP.

	Tensão a 15% de deformação (MPa)*	Desvio Padrão (±)
PCL 17/120	79,1	16
PCL 23/120	62,5	5
PCL 20/130	34,4	7
PCL 17/140	33,9	3
PCL 23/140	43,7	5
PCL/IBP 17/120	78,1	22
PCL/IBP 23/120	95,1	25
PCL/IBP 20/130	258,3	38
PCL/IBP 17/140	149,8	48
PCL/IBP 23/140	178,1	18

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

Observando a tabela de análise de variância para a tensão a 15% de deformação da policaprolactona com adição de Ibuprofeno (Tabela 20), verificou-se como único fator significativo o percentual de fármaco adicionado. Todos os demais, bem como seus fatores de interação não causaram influência significativa na propriedade avaliada. Nesta análise, o ajuste dos pontos ao modelo matemático (r^2) foi de 82%.

Tabela 20 - Análise de variância para a tensão a 15% de deformação.

<i>Fator</i>	<i>Soma dos quadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Quadrados médios</i>	<i>Razão-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Temperatura do polímero	1108,2	1	1108,2	0,53	0,4989
B: Velocidade da rosca	202,2	1	202,2	0,10	0,7682
C: % Fármaco	37636,8	1	37636,8	18,03	<u>0,0081</u>
AA	837,8	1	837,8	0,40	0,5542
AB	177,5	1	177,5	0,09	0,7823
AC	7489,3	1	7489,3	3,59	0,1167
BB	2322,0	1	2322,0	1,11	0,3398
BC	435,6	1	435,6	0,21	0,6669
Erro total	10434,6	5	2086,9		
Total corrigido	57648,7	13			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de tensão a 15% de deformação está apresentada na equação 9. Onde T15% refere-se à

tensão e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância.

$$T_{15\%} \text{ (MPa)} = -3659,62 + 42,0A + 112,4B - 47,0C + 0,4AC - 3,3B^2 + 0,3BC \quad (9)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio de software específico, o melhor desempenho em relação à tensão a 15% de deformação foi obtido com a combinação de parâmetros 20 rpm/140 °C e 15% de fármaco.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A Figura 132 apresenta a superfície de resposta para a tensão a 15% de deformação para o material sem adição de Ibuprofeno. Avaliando as respostas, ocorreram leves incrementos na propriedade com valores intermediários de temperatura e velocidades da rosca. As maiores dispersões foram observadas para extremos superiores de velocidade e temperatura, além de um ponto intermediário.

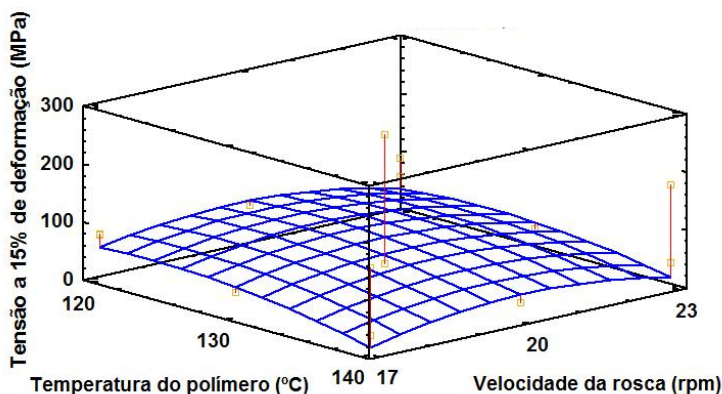


Figura 132 - Superfície de resposta referente à tensão em 15% de deformação das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 133 que apresenta a superfície de resposta para o material com fármaco, identifica maior alteração da propriedade com variações de velocidade e temperatura. De modo geral, maiores velocidades e temperaturas proporcionaram amostras mais resistentes. Novamente, as dispersões se mostraram maiores em pontos de tensão mais elevada.

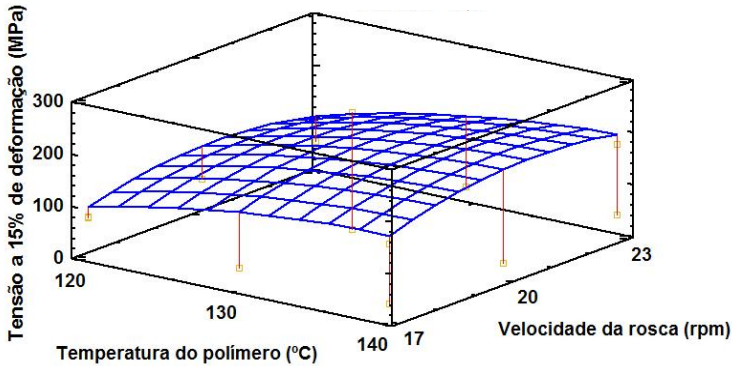


Figura 133 - Superfície de resposta referente à tensão em 15% de deformação das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).

Como uma complementação dos resultados obtidos com a curva de superfície de resposta, a Figura 134 evidencia claramente o efeito parabólico das variáveis, temperatura do polímero e velocidade da rosca. A adição de fármaco se mostrou com efeito linear e modificação de valores mais pronunciada.

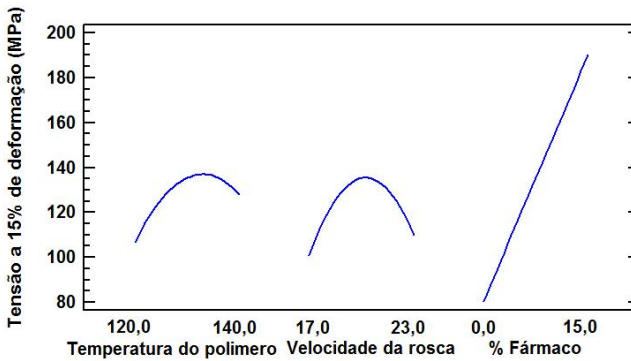


Figura 134 - Efeitos lineares das variáveis para a tensão a 15% de deformação (AUTORIA PRÓPRIA).

4.2.5 Comportamento dos tubos submetidos a ensaio de fadiga

Reforçando os aspectos discutidos anteriormente quanto aos principais modos de falha para materiais e sistemas poliméricos, SOUZA (2009) cita que o aquecimento por histerese (movimentos

cíclicos) afeta as propriedades físicas e mecânicas do polímero. Este efeito é uma consequência combinada do fato que a maioria dos polímeros demonstra elevado amortecimento interno das tensões e baixa condutividade térmica. Neste processo, o calor gerado a partir de fadiga mecânica não pode ser dissipado para o meio ambiente e como consequência ocorre um aumento da temperatura do polímero durante o ensaio.

A Tabela 21 apresenta os valores médios de resistência à fadiga para as amostras de PCL e PCL/IBP visando um comparativo prévio à análise estatística. Os desvios padrões também foram inseridos com o intuito de identificar a variabilidade e dispersão dos resultados obtidos.

Tabela 21 - Valores médios referentes à resistência a fadiga para as amostras de PCL e PCL/IBP.

	Resistência à fadiga (Ciclos) *	Desvio Padrão (±)
PCL 17/120	750	129
PCL 23/120	770	179
PCL 20/130	595	40
PCL 17/140	668	87
PCL 23/140	396	46
PCL/IBP 17/120	1277	188
PCL/IBP 23/120	758	142
PCL/IBP 20/130	1086	110
PCL/IBP 17/140	575	89
PCL/IBP 23/140	966	90

*Obs: Os valores expressos na tabela constituem a média dos valores utilizados para confecção na análise estatística e gráficos de superfície de resposta.

Seguindo a mesma metodologia de análise dos resultados efetuada para o sistema anterior, obteve-se a Tabela 22. Nesta, nenhum fator experimental surtiu efeito significativo demonstrado pelo valor-P. Porém, com valor de 0,0502 com limite de 0,05 pode-se inferir que o percentual de fármaco atuou de maneira relevante nos resultados. Ainda, seu valor de razão-F foi superior a 4, evidenciando o seu efeito preditivo. Os demais apresentaram valores bastante superiores ao limite relativo a 95% de confiança. Para esta análise a aproximação dos pontos

ao modelo matemático (r^2) se mostrou inferior às demais (da ordem de 62%).

Tabela 22 - Análise de variância para o comportamento sob fadiga.

<i>Fator</i>	<i>Soma dos quadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Quadrados médios</i>	<i>Razão - F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Temperatura do polímero	101188,0	1	101188,0	2,30	0,1901
B: Velocidade da rosca	15296,1	1	15296,1	0,35	0,5814
C: % Fármaco	290325,0	1	290325,0	6,59	<u>0,0502</u>
AA	684,4	1	684,4	0,02	0,9057
AB	47740,5	1	47740,5	1,08	0,3456
AC	4166,7	1	4166,7	0,09	0,7709
BB	15920,6	1	15920,6	0,36	0,5740
BC	601,7	1	601,7	0,01	0,9115
Erro total	220348,0	5	44069,7		
Total corrigido	686574,0	13			

O modelo matemático obtido por regressão considerando os fatores de maior significância para predição dos valores de resistência à fadiga está apresentado na equação 10. Onde RF refere-se à resistência à fadiga e as demais letras referem-se aos fatores presentes na tabela de análise de variância.

$$\text{RF (Ciclos)} = 8014,8 - 102,1A - 0,9B + 49,4C + 2,6AB - 8,7B^2 \quad (10)$$

De acordo com a solução da equação obtida com o auxílio de software específico, o melhor desempenho em relação à maximização da resistência a fadiga foi obtido com a combinação de parâmetros 18 rpm/120 °C e 15% de fármaco.

Na sequência, serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 15% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo.

A partir do gráfico de superfície de resposta para a resistência a fadiga das amostras de PCL pura (Figura 135), admite-se novamente maiores valores de resistência para amostras processadas em temperaturas de 120 °C e velocidades de 17rpm. Ainda, a variável que provocou maior alteração no número de ciclos até que houvesse uma queda pronunciada de resistência foi a temperatura do polímero.

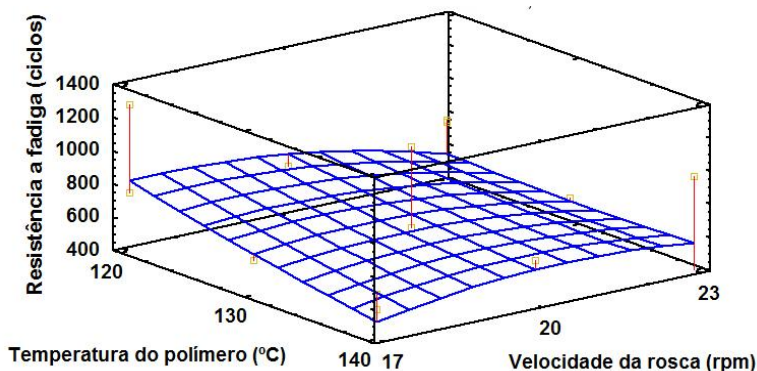


Figura 135 - Superfície de resposta referente ao comportamento de fadiga das amostras tubulares de PCL (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 136 demonstra a mesma correlação de variáveis para as amostras tubulares de PCL com 15% de Ibuprofeno. Novamente a temperatura proporcionou maior alteração no número de ciclos até a fadiga, sendo que a velocidade provocou pequena mudança nas características do material. Corroborando com o valor de aproximação dos pontos experimentais à curva, a dispersão dos dados mostrou-se diversa entre os pontos avaliados.

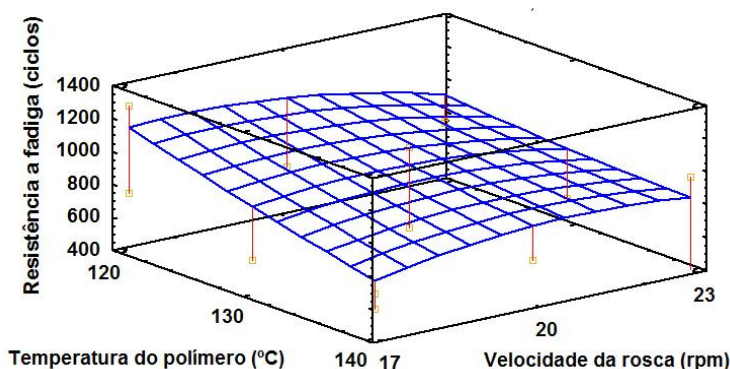


Figura 136 - Superfície de resposta referente ao comportamento de fadiga das amostras tubulares de PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).

No gráfico exposto na Figura 137 pode ser destacada a fraca tendência parabólica na mudança de comportamento quando se tem variação da temperatura do material. Por outro lado, a velocidade da

rosca tende a elevar a propriedade estudada até certo ponto e após este caracterizar uma queda acentuada.

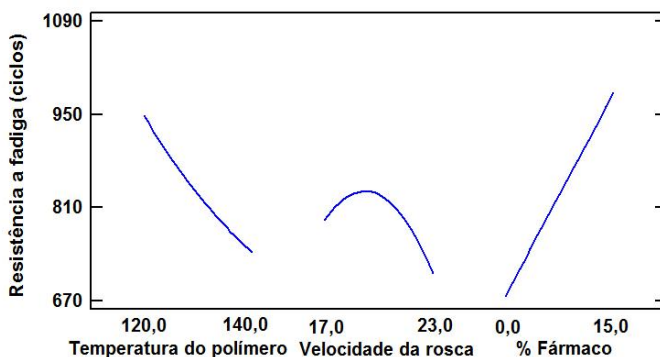


Figura 137 - Variação linear dos fatores para o ensaio de fadiga (AUTORIA PRÓPRIA).

4.2.6 Otimização global de parâmetros considerando o material PCL/IBP e o projeto fatorial completo abrangendo os ensaios de módulo de flexão, tensão a 15% de deformação e resistência à fadiga

Como otimização global do processo, foi estimado um conjunto de parâmetros definidos a partir das condições desejáveis em relação às propriedades avaliadas. Estes estão apresentados na Tabela 23. De acordo com o software obteve-se um valor de 0,90 (em uma escala que vai de 0 a 1), para a aproximação pretendida com a otimização conjunta das três respostas. Resultado considerado excelente uma vez que é comum as respostas apresentarem tendências distintas.

Para o material avaliado, o melhor conjunto de parâmetros relacionado com as melhores propriedades concentrou-se em valores elevados de temperatura e baixos de velocidade. A presença do fármaco em quantidade muito próxima a estudada se mostrou propícia à melhoria das propriedades.

Tabela 23 - Resumo dos resultados obtidos com a otimização global dos parâmetros para PCL/IBP.

<i>Fator</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Ótimo</i>
Temperatura do polímero (°C)	120,0	140,0	135,0
Velocidade da rosca (rpm)	17,0	23,0	17,0
%Fármaco	0,0	15,0	13,0

4.2.7 Avaliação do comportamento dinâmico-mecânico dos dispositivos tubulares

Com o intuito de avaliar as propriedades viscoelásticas dos tubos fabricados em PCL pura e PCL com Ibuprofeno realizou-se ensaios em equipamento apropriado já descrito na seção de materiais e métodos.

Para fins de facilitar a comparação de comportamento entre a PCL pura e a mistura PCL/IBP, a Figura 138 apresenta as curvas para o módulo de armazenamento (E') para tubos fabricados em PCL. Como este resultado está relacionado a rigidez da amostra constatou-se que os tubos processados em temperaturas inferiores (a e b), independente da velocidade empregada, se mostraram mais rígidos com patamares de rigidez inicial cerca de 300 MPa acima das amostras obtidas a temperatura de 140 °C. O perfil de queda se mostrou muito próximo para todas as amostras, mostrando uniformização da estrutura do material. Uma vez que as diferenças verificadas atribuem-se apenas ao processamento, sugere-se que as amostras processadas em temperaturas inferiores apresentaram maior percentual de cristalinidade ou alinhamento devido ao estiramento sofrido no processo de extrusão vertical. Fato comprovado pelos dados extraídos do ensaio de DRX.

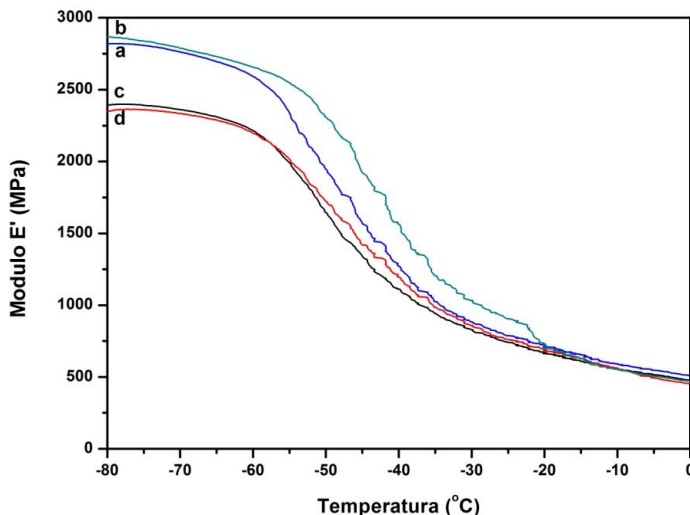


Figura 138 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 139 apresenta curvas referentes ao módulo de perda (E'') para as amostras de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros. Verificou-se pequena variação em relação ao deslocamento lateral, o que era esperado para esta material pois o mesmo não possui adição de outros componentes. De acordo com KUMAR (2012), o módulo de perda ou habilidade de dissipação de energia pode ser correlacionado com a tenacidade do material. Esta pode ser identificada através de variações de intensidade e largura dos picos de E'' . Uma vez que o comparativo destas características no próprio gráfico fica dificultada pela disparidade no início das transições, utilizou-se outro artifício defendido também por CASSU (2005) que consiste no cálculo da área sob os picos. Os valores foram obtidos através da integração dos picos individualmente e os mesmos estão descritos na Tabela 24. A partir dos valores, verificou-se que as amostras processadas com velocidades inferiores (17rpm) em ambas as temperaturas, apresentaram maiores valores de área e consequentemente maior capacidade de dissipação de energia, ou ainda maior conversão de energia mecânica em térmica. A amostra com a combinação 23 rpm/140 °C apresentou a menor área de pico e consequente menor tenacidade.

Esta mesma amostra apresentou o menor platô inicial para o módulo de armazenamento.

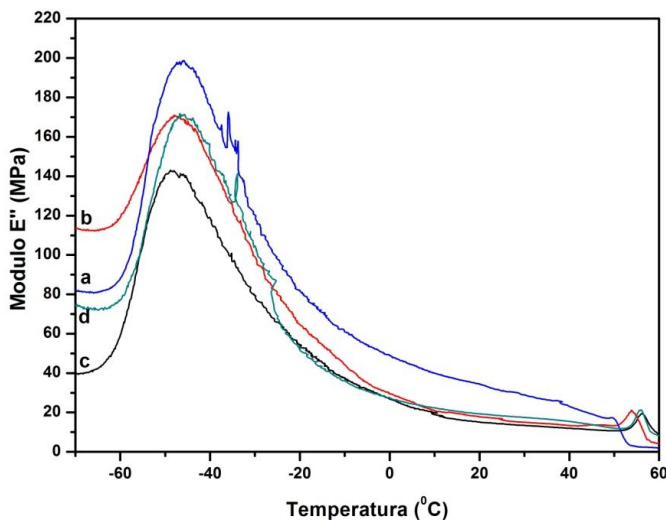


Figura 139 - Sobreposição das curvas de módulo de perda para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Tabela 24 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E'' para os diferentes parâmetros de processo utilizados.

Amostra/parâmetro	Área (u.a.)
17/120	2563,7
23/120	1992,5
17/140	2519,5
23/140	973,4

Por fim foram analisadas as curvas de Tan delta em função da temperatura para as amostras de PCL (Figura 140). Nestas também podem ser feitas considerações principalmente em relação à largura das regiões caracterizadas como de transição da fase α . Considerando pequenas variações de início dos picos, suas larguras permaneceram próximas. Quanto maior a largura dos picos, maior o espectro de relaxação do material, ou seja, o material absorve energia em uma faixa mais ampla de frequência (CASSU, 2005). Assim, para as amostras sem

adição de fármaco as faixas de absorção se mantiveram bastante semelhantes.

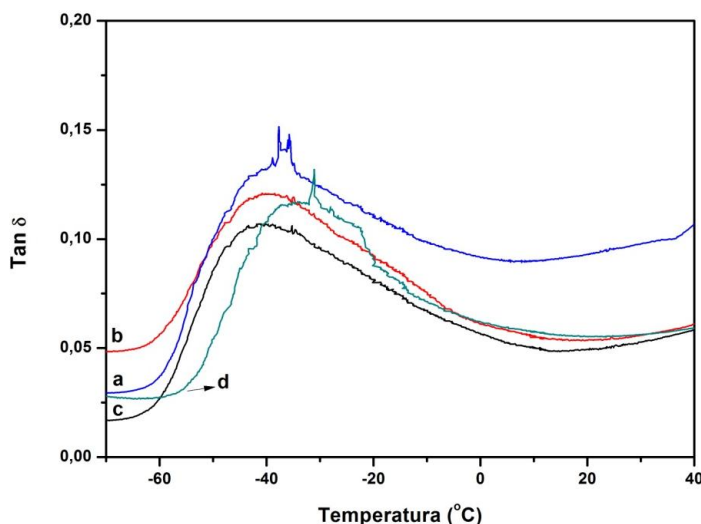


Figura 140 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/ 140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

O principal resultado a ser extraído desta análise consiste no valor correspondente ao pico da curva de Tan delta que é atribuída à temperatura de transição vítrea do material (T_g). Apesar do pico referente a curva do módulo de perda também se referir a transição citada, diversos autores dentre eles (KAFI, 2011) e (GOFFIN, 2011) tomaram como referência o pico da tangente de perda como sendo mais fiel uma vez que relaciona pontos de máximo e mínimo entre os módulos de perda e armazenamento respectivamente. Deste modo, a Tabela 25 lista os valores de T_g para as amostras analisadas. Entre os extremos observados ocorreu uma variação de 4 °C, evidenciando pequena alteração estrutural devido a mudança nos parâmetros de processamento para o material puro. Em média, os valores foram da ordem de -39 °C.

Tabela 25 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL.

Amostra/parâmetro	Tg (°C)
17/140	-40
23/140	-37
17/120	-39
23/120	-41

A Figura 141 apresenta as curvas de módulo de armazenamento (E') obtidas a partir de amostras de PCL com a incorporação de Ibuprofeno. Os menores e maiores valores de módulo foram obtidos para amostras processadas com a mesma temperatura (140 °C), porém com velocidades distintas (c e d). A variação neste caso foi significativa (entre c – d) e ficou próxima dos 3000 MPa. Apenas as amostras processadas a 120 °C mantiveram comportamento semelhante em termo de rigidez. Esta grande discrepância se mostrou evidente ainda na etapa de realização dos ensaios, onde era nítida a maior fragilidade das amostras (c e d). O processamento a temperaturas da ordem de 140 °C mostrou trabalhar no limiar de utilização das amostras e demonstrou interferência do fármaco nas propriedades finais do material.

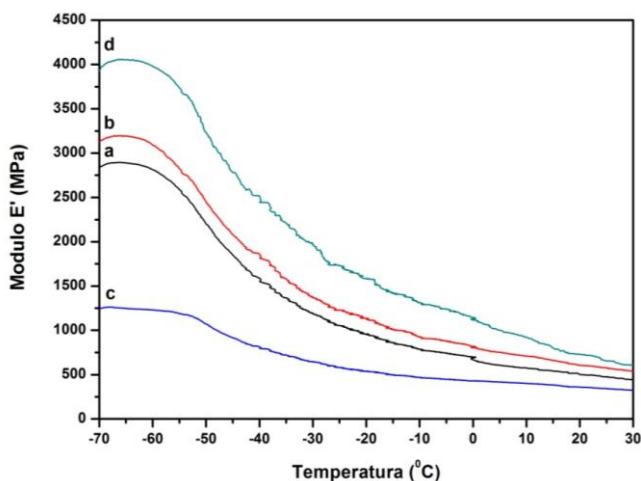


Figura 141 - Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes combinações de parâmetros, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura 142 apresenta as curvas referentes ao módulo de perda (E'') para as amostras com Ibuprofeno. Em relação à tenacidade das amostras (área dos picos), percebe-se visualmente e numericamente a diferenciação apenas da amostra citada anteriormente (17rpm/140 °C). A variação na área calculada (Tabela 26) foi superior a três vezes entre a amostra em questão e as demais. As demais apresentaram variações muito discretas sugerindo que mesmo havendo diferenças de rigidez (já discutidas), a tenacidade não se mostrou demasiadamente afetada.

Com relação à alteração nos valores, observou-se um incremento médio de 17% no módulo elástico e 24% para o módulo de armazenamento quando comparado a PCL pura. Estes valores podem ser considerados significativos de acordo com CUI (2012). Em seu trabalho, o autor fabricou amostras injetadas de PCL e PCL com hidroxiapatita, obtendo aumentos significativos nos módulos E' e E'' (18 e 37% respectivamente).

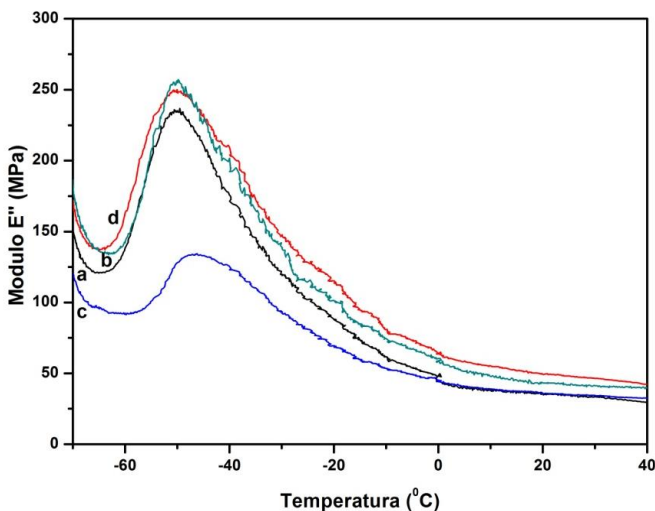


Figura 142 - Sobreposição de curvas do módulo de perda (E'') para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Tabela 26 - Comparativo dos valores das áreas dos picos referentes ao E" para os diferentes parâmetros de processo utilizados.

Amostra/parâmetro	Área (u.a.)
17/120	1924,0
23/120	2141,0
17/140	667,4
23/140	1936,8

Os picos gerados pela transição de fase α para as amostras tubulares contendo Ibuprofeno se mostraram bastante alongados e com certa dificuldade na determinação de seu término (Figura 143). Esta transição, segundo KUSUMI (2011), se deve a mobilidade micro-browniana acompanhada da transição amorfo-vítrea.

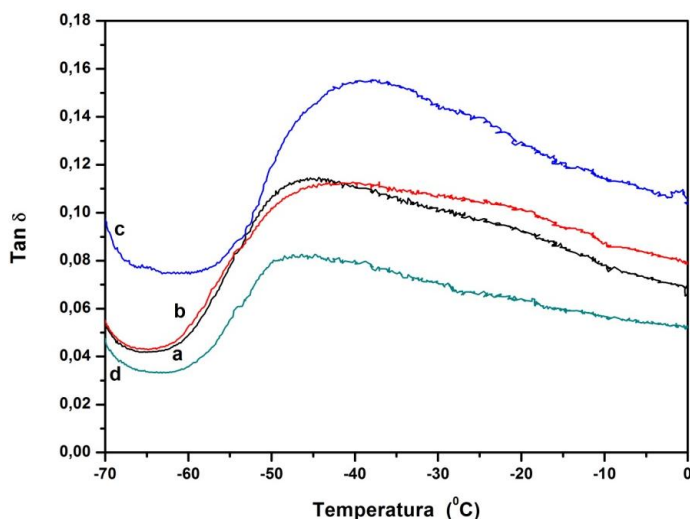


Figura 143 - Sobreposição de curvas da tangente de perda (Tan Delta) para amostras tubulares de PCL/IBP processadas em diferentes condições, as quais: 17 rpm/120°C (a), 23 rpm/120°C (b), 17 rpm/140°C (c) e 23 rpm/140°C (d) (AUTORIA PRÓPRIA).

Por outro lado, avaliando os deslocamentos laterais dos picos e seus valores máximos correspondentes a Tg das amostras, ocorreram variações entre os extremos da ordem de 6 °C, com um valor médio para a PCL/IBP de -44 °C (Tabela 27). Em trabalho de KASUMI (2011), que avaliou dinamicamente a interação entre PCL e acetato de celulose,

uma variação pouco maior que 10 °C já consistiu em expressiva alteração no valor da transição vítrea.

Tabela 27 - Comparativo dos valores de Tg correspondentes aos picos de Tan Delta das amostras de PCL/IBP.

Amostra/parâmetro	Tg (°C)
17/120	-45
23/120	-42
17/140	-42
23/140	-48

4.2.8 Comportamento sob fluência de amostras tubulares de PCL/IBP

De modo semelhante ao exposto no capítulo anterior, os perfis de deformações sucessivas das amostras de PCL e PCL/IBP (20rpm/130 °C) estão apresentados na Figura 144. Como descrito anteriormente, a PCL apresentou deformações próximas a 7,30% do segundo ao quinto carregamento. O percentual de recuperação se elevou para valores superiores a 99% e depois se manteve próximo a 95%. O fato que se mostrou interessante foi a maior deformação inicial demonstrada pela PCL/IBP quando comparada ao PCL, porém com recuperação bastante inferior. Na sequência, verificou-se uma queda bastante acentuada na deformação do material com fármaco, além de variações durante as primeiras etapas de carregamento, demonstrando instabilidade mecânica da amostra. Com recuperação inicial de 44%, não apresentou grande alteração no segundo carregamento (cerca de 41%). Nas repetições subsequentes registrou-se uma recuperação mais expressiva (da ordem de 86%), porém com deformações bastante baixas. Este comportamento mostrou um caráter de enrijecimento do material à medida que o mesmo era carregado.

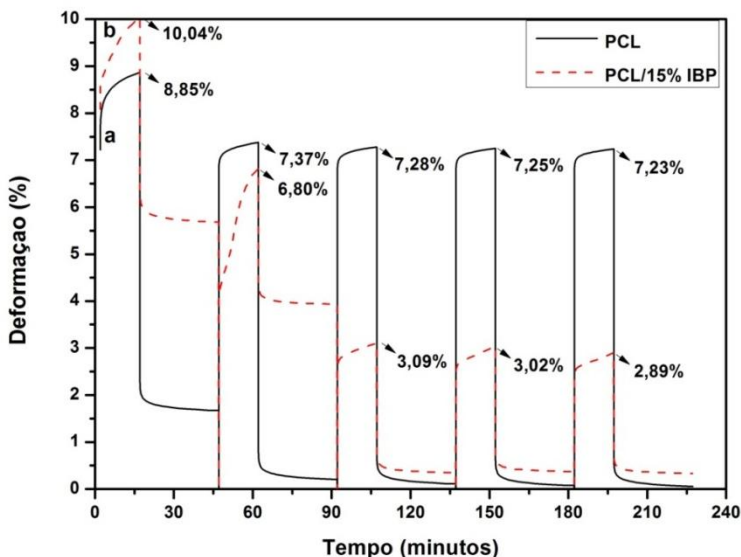


Figura 144 - Perfis de deformações sucessivas para amostras de PCL e PCL/IBP (AUTORIA PRÓPRIA).

Segundo AVANZINI et al (2013) pode ocorrer uma estabilização da deformação acumulada durante a fluência cíclica. Fato este apurado nos resultados deste trabalho uma vez que após o segundo carregamento, as deformações resultantes da tensão aplicada foram mantidas praticamente inalteradas.

4.2.9 Estudo de liberação das amostras tubulares de PCL/IBP

A partir da metodologia descrita na seção de materiais e métodos, os corpos de prova tubulares contendo Ibuprofeno foram submetidos a um ensaio de liberação hidrolítica deste fármaco por um período de 30 dias. Os valores se encontram descritos na Tabela 28. Tempo este suficiente para avaliar o comportamento e o perfil de liberação dos mesmos.

Tabela 28 - Dados extraídos do ensaio de liberação do Ibuprofeno a partir de amostras tubulares fabricadas com diferentes combinações de parâmetros.

Tempo (dias)/ Amostra	Liberação de Ibuprofeno (%)			
	17 – 120	23 – 120	17 – 140	23 – 140
01	29,25 ± 1,62	25,47 ± 1,04	33,80 ± 8,00	46,92 ± 3,09
02	39,71 ± 0,29	37,46 ± 3,69	51,83 ± 7,00	54,88 ± 9,56
03	44,37 ± 0,10	41,16 ± 0,07	59,01 ± 2,46	64,18 ± 6,89
06	46,97 ± 0,38	43,30 ± 0,41	67,23 ± 0,89	69,15 ± 3,20
15	47,73 ± 0,19	43,96 ± 0,03	71,83 ± 2,70	70,35 ± 0,43
30	48,05 ± 0,09	44,30 ± 0,22	73,52 ± 1,52	70,72 ± 0,02

A Figura 145 expõe as curvas de liberação para os corpos de prova tubulares do tipo matricial, fabricados com diferentes parâmetros de processo, visando obter um comparativo e verificar as influências dos mesmos na modificação da estrutura do material. As amostras foram mantidas imersas em solução tampão (pH 7,4) a 37 °C.

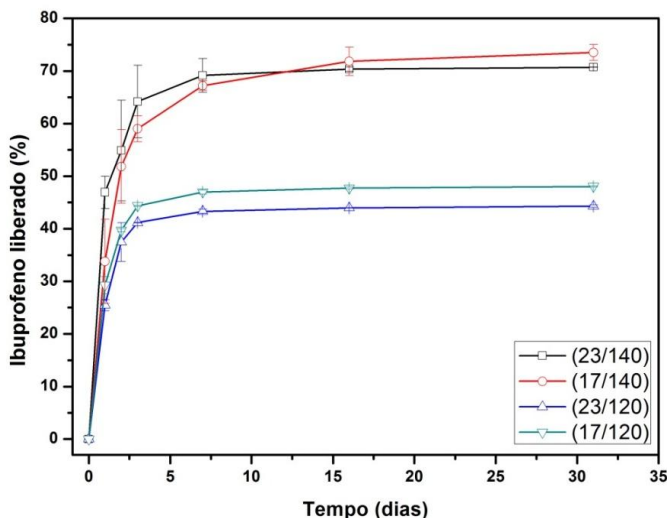


Figura 145 - Gráfico contendo o percentual de liberação do Ibuprofeno em função do tempo para amostras fabricadas com diferentes combinações de parâmetros (AUTORIA PRÓPRIA).

Analisando o perfil de liberação das amostras pode-se inferir que ocorreu uma liberação não-linear em relação ao tempo, ocorrendo uma variação no percentual de fármaco liberado de acordo com o conjunto de parâmetros empregados na sua fabricação. Foram testadas as condições extremas em relação aos parâmetros. De modo geral, as diferentes velocidades empregadas não se mostraram efetivas para alteração de propriedades estruturais que influenciassem na liberação do fármaco. Porém, a alteração de temperatura mostrou variações marcantes no comportamento de liberação. Para todas as temperaturas foram observados dois diferentes comportamentos de liberação, o primeiro entre o dia 1 e 7, caracterizado por uma rápida liberação do Ibuprofeno e o segundo caracterizado por uma lenta liberação de ativo, praticamente alcançando o máximo de liberação possível para os dispositivos.

Os perfis de liberação demonstram que as amostras processadas em temperaturas baixas (120 °C), proporcionaram uma rápida liberação de 43% do Ibuprofeno incorporado nas matrizes até o 3º dia de estudo, alcançando um máximo de liberação após o 5º dia. Por outro lado, as amostras processadas a 140 °C apresentaram uma liberação de 65% do ibuprofeno até o 3º dia, alcançando um máximo de liberação (70%) após o 6º. O fato interessante foi a grande aproximação tanto das amostras

fabricadas a temperaturas baixas, quanto daquelas obtidas em alta, mostrando reprodutibilidade do processo. Resultados obtidos por SIBILIA (2013) relatam que a liberação de Ibuprofeno em estruturas cilíndricas maciças possibilita liberação de até 30% até o terceiro dia, porém, com a maioria dos valores na ordem de 15 a 20%. Com este comparativo foi possível verificar o grau de influência da maior quantidade de área de superfície presente nas estruturas tubulares. Ainda, outro aspecto a ser analisado consiste na menor espessura de parede cercada pela solução e sujeita a erosão. Considerando os percentuais de liberação e as barras de desvio padrão obtidos após o sétimo dia de liberação pode-se inferir que a partir deste dia, não ocorreu liberação significativa do fármaco, apesar dos valores apresentarem pequeno incremento. A possibilidade de liberação do Ibuprofeno residual presente no interior da matriz se daria provavelmente após um período bastante longo de imersão em solução enzimática.

O fármaco presente na superfície será rapidamente solubilizado e liberado para o meio. Aquele que se encontra no interior da matriz (cristalizado ou solubilizado) necessita que o meio difunda-se na matriz, promova a solubilização do ativo para em seguida difundir-se no meio.

Alguns pontos importantes merecem destaque, dentre eles que durante o primeiro dia de liberação, não houve diferenciação entre as amostras e foi detectado um percentual de 25% de Ibuprofeno liberado. Atribui-se a este fato a solubilização do fármaco presente na superfície interna e externa dos tubos, que de acordo com as análises de microscopia realizadas, realmente consistia em uma quantidade considerável. Entre o primeiro e segundo dia de liberação iniciou-se a separação dos grupos com diferentes frações de liberação, sendo que até o terceiro e quarto dia praticamente ficou definido quais seriam os grupos formados e seus percentuais médios de liberação do fármaco.

Dentre os três mecanismos mais conhecidos para liberação de fármacos, o presente experimento mostrou-se propenso a ter início com a dissolução do fármaco aderido à superfície, seguido de difusão do mesmo a partir da própria superfície do material e também pela permeação do fármaco através das regiões amorfas. Com o início do equilíbrio do percentual de fármaco liberado na solução, acredita-se que teve início o processo de intumescimento onde ocorre o relaxamento das cadeias poliméricas e consequente liberação mais lenta do fármaco. Uma vez que as amostras foram mantidas por 30 dias sob agitação, é pouco provável que o fenômeno de erosão tenha ocorrido devido

principalmente ao longo tempo de degradação característico da PCL, mesmo este sendo um polímero biodegradável.

Em relação à cinética de liberação, o fato da grande área de superfície dos tubos tornou a liberação inicial muito alta. Ainda, a pequena espessura de parede favoreceu a rápida solubilização e consequente difusão do fármaco para o meio. Estes fatores dificultaram o cálculo por meio dos modelos matemáticos mais conhecidos, fazendo com que estes resultados não fossem apresentados neste momento.

A amostra tubular processada a 17 rpm e 140 °C apresentou redução da cristalinidade para cerca de 16%. Este fato pode ter auxiliado no incremento do percentual de fármaco liberado nesta temperatura uma vez que regiões amorfas estão mais susceptíveis a permeação dos líquidos e consequente dissolução e difusão do fármaco. De modo geral, as amostras processadas a 140 °C mantiveram maior quantidade de fármaco presente na superfície e consequente menor quantidade aderida nas paredes da extrusora.

Sendo o ensaio de liberação realizado em período relativamente curto em relação ao tempo de degradação da PCL, destaca-se que o principal fator responsável pelas alterações nos perfis de liberação foi a quantidade de Ibuprofeno cristalizada e/ou recristalizada na superfície da amostra.

Em virtude das propriedades térmicas do fármaco Ibuprofeno, havia um receio maior em termos de sua estabilidade química após o processamento. Acima da fusão, mais facilmente poderia ter-se alcançado uma temperatura suficiente para iniciar sua degradação, que inviabilizaria sua utilização para a aplicação proposta.

A Figura 146 apresenta os espectros de infravermelho por transformada de Fourier do Ibuprofeno em pó anterior ao uso e após extração das amostras tubulares.

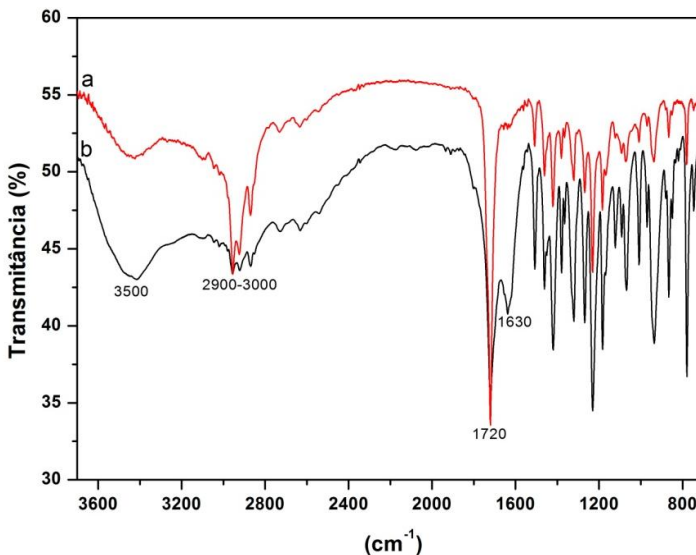


Figura 146 - Espectros no infravermelho do Ibuprofeno comercial (a) e extraído da amostra após processamento (b) (AUTORIA PRÓPRIA).

Devido à localização e intensidade dos picos presentes em ambos, foi comprovado que o fármaco mesmo chegando à fusão durante o processamento, não perdeu suas propriedades intrínsecas e consequentemente sua ação antiinflamatória característica. Uma discrepância percebida foi o aparecimento de um pico em 1630 cm^{-1} que demonstra a ocorrência de alguma alteração, sugerida como sendo do fármaco. De acordo com CHRISSAFIS et al (2007), a degradação térmica da PCL só tem início a partir de $275\text{ }^{\circ}\text{C}$, temperatura muito superior da utilizada na obtenção dos corpos de prova tubulares. Assim, sugere-se, embasado em trabalho de SUN (2007) que o referido pico está relacionado à degradação hidrolítica sofrida durante o ensaio de liberação, onde ocorre quebra de cadeias poliméricas nos grupamentos ésteres. Sendo estas de baixo peso molecular, possibilitam sua dissolução no solvente utilizado para extração do fármaco. Ainda, o aparecimento do pico em comprimentos de onda inferior corrobora com o fato de aparecimento de estruturas de baixos pesos moleculares.

Um espectro característico do fármaco Ibuprofeno apresenta vibrações na região entre $3250\text{ a }2700\text{ cm}^{-1}$ que correspondem à sobreposição das bandas de alguns grupos funcionais, dentre eles o estiramento do grupo OH presente em ácidos carboxílicos, vibrações C-

H referentes a grupos CH_3 e também a anéis aromáticos (VAZ, 2012). Ainda, os picos nas regiões 1055, 1419, 1547 e 2951 cm^{-1} confirmam as vibrações OH, C-C, C=O e C-H respectivamente (NARAYANAN, 2013). Na região de 1720 cm^{-1} verifica-se o estiramento da banda de carbonila (C=O), pico de alta intensidade que é característico do Ibuprofeno (MALLICK, 2011). O alargamento da região correspondente às vibrações OH pode estar relacionada com certa umidade residual presente no material.

5. CONCLUSÕES

5.1 PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DOS DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/SAG

Os tubos fabricados apresentaram boa circularidade. O diâmetro médio encontrado foi de 1,5 ($\pm 0,3$) mm e espessura média de 250 (± 50) μm . Boa densificação e superfícies pouco rugosas foram obtidas em condições de mais alta temperatura e velocidade, aliadas a uma dispersão satisfatória do fármaco.

A microscopia da superfície de fratura revelou a presença do fármaco na forma de partículas esféricas. As análises de difração de raios X e espectroscopia de infravermelho (FTIR) confirmaram a presença do fármaco na matriz.

Alterações significativas dos percentuais de cristalinidade com a variação de parâmetros de processamento foram identificadas para a PCL, onde maiores temperaturas de processo resultaram em tubos com menor cristalinidade. Nos tubos com adição de Sulfadiazina de Prata os valores se mantiveram próximos a 16%, sugerindo uma desordem estrutural causada pelas partículas de SAg.

A temperatura de processamento e a presença do fármaco mostraram uma influência significativa estatisticamente para os valores de módulo de flexão dos tubos de PCL/SAg. O aumento da temperatura de processo ocasionou a redução do módulo de flexão, provavelmente relacionado com uma diminuição da cristalinidade. Por outro lado, a adição de fármaco gerou incremento neste módulo.

O teste de fadiga revelou novamente que a influência da temperatura de processamento e da presença do fármaco foram significantes para definir o comportamento em fadiga dos tubos de PCL/SAg. Maior resistência à fadiga (vida em serviço) foi obtida para os tubos processados a menores temperaturas, provavelmente devido a maior cristalinidade. A adição do fármaco resultou em uma diminuição da resistência à fadiga dos tubos. Neste caso, também a diminuição da cristalinidade devido à presença do fármaco pode ser a causadora desta menor resistência sob fadiga.

No estudo das propriedades viscoelásticas, a incorporação de Sulfadiazina de Prata aumentou o E' (componente elástica) e E'' (componente viscosa). Como o aumento em E' foi mais significativo que em E'' , isto acarretou uma redução nos valores de Tan Delta. O aumento da temperatura de processo ocasionou redução nos módulos E'

e E" dos tubos de PCL/SAg, resultado semelhante ao obtido no ensaio de flexão quasi-estático. As amostras de PCL pura apresentaram Tg com valor médio de -39°C , enquanto as amostras com Sulfadiazina apresentaram valores médios de Tg de -47°C , sugerindo que as partículas do fármaco apresentam-se de maneira dispersa na matriz.

Os tubos de PCL/SAg apresentaram uma recuperação elástica superior a 75% no teste de fluência com tensão aplicada de 15 MPa (deformação aparente próxima de 4%), semelhante aos tubos de PCL pura. A deformação plástica (deformação não recuperada) foi semelhante para os tubos de PCL com e sem o fármaco, indicando semelhante comportamento sob testes de fluência, apesar de os tubos de PCL/SAg mostrarem-se mais resistentes à deformação imposta.

De acordo com os estudos realizados, a condição de processamento mais promissora para a fabricação de tubos com o sistema PCL/SAg indicada pela análise estatística (com características de elevada flexibilidade e quantidade significativa de fármaco) é de utilizar velocidade de rosca de 20 rpm, temperatura de processo de 125°C e a incorporação de 13% de Sulfadiazina de Prata.

5.2 PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DOS DISPOSITIVOS TUBULARES DE PCL/IBP

Os tubos fabricados apresentaram boa circularidade. O diâmetro médio encontrado foi de 1,5 ($\pm 0,3$) mm e espessura média de 300 (± 50) μm . Boa densificação e superfícies rugosas foram obtidas em todas as condições de processamento.

A microscopia da superfície de fratura e análise de EDS revelou a presença do fármaco na forma de partículas dendríticas e aciculares. As análises de espectroscopia de infravermelho (FTIR) e microscopia eletrônica confirmaram a presença do fármaco Ibuprofeno na matriz e principalmente na superfície externa do tubo.

Alteração significativa dos percentuais de cristalinidade da PCL (39 a 25%) com a variação de parâmetros de processamento foram novamente identificadas, onde maiores temperaturas de processo resultaram em tubos com menor cristalinidade. Nos tubos com adição de Ibuprofeno os valores se mantiveram próximos a 21%, sugerindo também uma pequena desordem estrutural causada pela adição do fármaco.

A presença do fármaco e a velocidade de rotação da rosca mostraram uma influência significativa estatisticamente para os valores de módulo de flexão dos tubos de PCL/IBP. O aumento da velocidade

da rosca ocasionou um pequeno aumento do módulo. A adição de fármaco gerou um significativo incremento no módulo de flexão.

O teste de fadiga revelou novamente que a influência da temperatura de processamento e da presença do fármaco foram significantes para definir o comportamento em fadiga dos tubos de PCL/IBP. Maior resistência à fadiga (vida em serviço) foi obtida para os tubos processados a menores temperaturas. A adição do fármaco ocasionou um aumento da resistência à fadiga dos tubos de PCL/IBP, contrariamente ao observado no sistema PCL/SAg. Neste caso, a possível existência de interações secundárias como ligações dipolo-dipolo e pontes de hidrogênio entre o fármaco e a matriz, podem ter contribuído para a resistência a falha por fadiga térmica do material (impedindo o cisalhamento da matriz).

No estudo das propriedades viscoelásticas, novamente a incorporação de Ibuprofeno aumentou o E' (componente elástica) e E'' (componente viscosa). Como o aumento em E' foi mais significativo que em E'' , isto acarretou pequenas reduções nos valores de Tan Delta. O uso de baixa velocidade de rotação da rosca ocasionou redução nos módulos E' e E'' dos tubos de PCL/IBP, mostrando concordância com os ensaios de flexão quasi-estático. As amostras de PCL pura apresentaram T_g com valor médio de -39°C , enquanto as amostras com Ibuprofeno apresentaram valores médios de T_g de -44°C , sugerindo que moléculas do fármaco apresentaram-se de maneira dispersa na matriz de PCL.

Os tubos de PCL/IBP apresentaram uma recuperação elástica entre 41 a 86% no teste de fluência com tensão aplicada de 15 MPa (deformação aparente próxima de 4%), mostrando semelhança com os tubos de PCL pura somente após o terceiro carregamento. A deformação plástica (deformação não recuperada) foi significativamente maior para os tubos de PCL com fármaco do que para os tubos de PCL pura. Os tubos de PCL/IBP mostraram-se mais resistentes à deformação imposta, indicando um comportamento bastante diferenciado dos tubos de PCL pura e dos tubos de PCL/SAg sob testes de fluência.

Os ensaios de liberação do fármaco Ibuprofeno presente nos tubos de PCL/IBP demonstraram que a temperatura de processamento influenciou significativamente nos resultados. Para as amostras fabricadas a 120°C ocorreu rápida liberação de cerca de 43% do fármaco até o terceiro dia. Já as amostras processadas a 140°C liberaram por volta de 63% de Ibuprofeno até o terceiro dia, e um máximo de 70% até o trigésimo dia. Atribuíram-se três tipos de

mecanismos atuantes durante a liberação, os quais são: dissolução do fármaco da superfície, difusão a partir da superfície e permeação de regiões amorfas com início do intumescimento e consequente relaxamento das cadeias poliméricas.

De acordo com os estudos realizados, a condição de processamento mais promissora para a fabricação de tubos com o sistema PCL/IBP indicada pela análise estatística (com características de elevada flexibilidade e quantidade significativa de fármaco) é de utilizar velocidade de rosca de 17 rpm, temperatura de processo de 135 °C e a incorporação de 13% de Ibuprofeno.

O conjunto geral de resultados a cerca dos tubos extrudados de policaprolactona/fármacos revelou que a técnica e os métodos desenvolvidos, além de viáveis, indicam benefícios importantes no processo de regeneração de nervos do sistema nervoso periférico, principalmente nos casos de transecções com mais de 15 mm de comprimento.

5.3 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Após os experimentos e conclusões desenvolvidos com este trabalho, surgiram diversas ideias acerca de melhoramentos e novas perspectivas envolvendo os métodos de processamento, materiais e aplicações possíveis. As principais estão listadas abaixo:

- Avaliar o crescimento celular nos tubos fabricados, visando obter pontos positivos e outros a serem aprimorados.
- Realizar novos testes de liberação, de longo prazo, ou ainda realizar testes em meio celular e in vivo utilizando os tubos obtidos, visando dar prosseguimento ao tema e envolvimento de áreas multidisciplinares.
- Aprimorar o método de extrusão vertical por meio do desenvolvimento de acessórios periféricos que auxiliem na manutenção dimensional dos tubos extrudados.
- Desenvolver um método mais eficaz para realização da mistura entre fármaco e polímero, avaliando variáveis e sua eficácia.
- Avaliar o processamento de PCL com massa molar (M_n) na faixa de 50.000 g/mol.
- Testar torpedos com larguras inferiores de filetes com o intuito de fabricar tubo ranhurados com estrias mais uniformes e melhor distribuídas no interior do tubo.

6. REFERÊNCIAS

- ADAMUS, A.; WACH, R.A.; OLEJNIK, A.K.; DZIERZAWSKA, J. e ROSIAK, J.M. *Degradation of nerve guidance channels based on poly(L-lactic acid) poly(trimethylene carbonate) biomaterial*. **Polymer Degradation and Stability**, v. 97, p. 532-540, 2012.
- AHUJA, R.B., GUPTA, A., GUR, R. *A prospective double-blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: A pilot study*. **Burns**, v.35, p.672–676, 2009.
- AJILI, S.H.; EBRAHIMI, N.G. *Miscibility of TPU(PCL diol)/PCL blend and its effect on PCL cristallinity*. **Macromol. Symp**, v. 249-250, p. 623-627, 2007.
- ALI, S.A.M.; ZHONG, S.P.; DOHERTY, P.J.; WILLIAMS, D.F. *Mechanism of polymer degradation in implantable devices. Poly(caprolactone)*. **Biomaterials**, v. 14, p. 648-656, 1993.
- ALLODI, I.; UDINA, E.; NAVARRO, X. *Specificity of peripheral nerve regeneration: Interactions at the axon level*. **Progress in Neurobiology**, vol. 98, p. 16-37, 2012.
- AMILTON. **Comportamento térmico dos polímeros**. Parte 3. [2014] Disponível em: http://sistemas.eel.usp.br/docentes/arquivos/5840772/312/Analisetermica_parte3_rev01.pdf. Acesso em: 15 mar. 2014.
- AO, Q.; FUNG, C.K.; TSUI, A.Y.P.; ZUO, H.C.; CHAN, Y.S.; SHUM, D.K.Y. *The regeneration of transected sciatic nerves of adults rats using chitosan nerve conduits seeded with bone marrow stromal cell-derived Schwann cells*. **Biomaterials**, v. 32, p. 787- 796, 2011.
- ARAUJO, E.A. **Caracterização físico-química e ação antimicrobiana de nanopartículas de prata obtidas por uma nova síntese**. 2012. 110 f. Tese de Doutorado (Programa de pós-graduação em ciência e tecnologia de alimentos), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. 678f. Artmed Editora: São Paulo, 2005.
- AVANZINI, A.; DONZELLA, G.; GALLINA, D.; PANDINI, S.; PETROGALLI, C. *Fatigue behavior and cyclic damage of peek short*

fiber reinforced composites. Composites: Part B, v. 45, p. 397-406, 2013.

BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.; DUEK, E.A.R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 15, pp. 13-21, 2005.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I.S.; BRUNS, R.E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2ª Ed. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 299p, 1996.

BECHARA, S.L.; JUDSON, A. e POPAT, K.C. *Template synthesized poly(ϵ -caprolactone) nanowire surfaces for neural tissue engineering. Biomaterials*, v. 31, p. 3492-3501, 2010.

BELKAS, J.S.; SHOICHET, M.S.; MIDHA, R. *Axonal guidance channels in peripheral nerve regeneration. Operative Techniques in Orthopaedics*, v. 14, p. 190-198, 2004.

BENOWITZ, L.I.; POPOVICH, P.G. *Inflammation and axon regeneration. Curr Opin Neurol*, v. 24, p. 577-583, 2011.

BIDONE, J. **Desenvolvimento de microesferas a partir de poli-(3-hidroxibutirato) e diferentes adjuvantes de formulação visando o prolongamento da liberação do Ibuprofeno para o tratamento localizado da artrite**. 2008. 153 f. Dissertação de Mestrado (Pós-graduação em farmácia), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

BRANDT, O.; MILDNER, M.; EGGER, A.E.; GROESSL, M.; RIX, U.; POSCH, M.; KEPPLER, B.K.; STRUPP, C.; MUELLER, B.; STINGL, G. *Nanoscalic silver possesses broad-spectrum antimicrobial activities and exhibits fewer toxicological side effects than silver sulfadiazine. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 8, p. 478-488, 2012.

BULAS.MED. **Referências completas de medicamentos**. [2013] Disponível em: <http://www.bulas.med.br/bula/2867/Ibuprofeno.htm>. Acesso em: 02 fev.2013.

CAMARA-LEMARROY, C.R.; GONZALEZ-MORENO, E.I.; GUZMAN- DE LA GARZA, F.J.; FERNANDEZ-GARZA, N.E. *Arachidonic acid derivatives and their role in peripheral nerve degeneration and regeneration. The Scientific World Journal*, v. 2012, p. 1-7, 2012.

CAMARA-LEMARROY, C.R.; GUZMAN- DE LA GARZA, F.J.; FERNANDEZ-GARZA, N.E. *Molecular inflammatory mediators in peripheral nerve degeneration and regeneration. Neuroimmunomodulation*, v. 17, p. 314-324, 2010.

CANEVAROLO, S.V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. 448f. Artliber: São Paulo, 2007.

CARDENUTO, M.R. **Fabricação de dispositivos porosos de policaprolactona e ibuprofeno por sinterização seletiva a laser para aplicações em regeneração óssea**, 2013, 83 f. Dissertação de Mestrado (Engenharia Mecânica), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

CASSU, S.N.; FELISBERTI, M.I. **Comportamento dinâmico-mecânico e relaxações em polímeros e blendas poliméricas**. *Química nova*, v. 28, p. 255-263, 2005.

CATEN, C.S.; RIBEIRO, J.L.D. **Etapas na otimização experimental de produtos e processos: discussão e estudo de caso**. Belo Horizonte, v. 6, p. 45-64, 1996.

CENTRALX. **Atlas do corpo humano. Sistema Nervoso Periférico** [2010]. Disponível em:

<http://www.atlasdocorpohumano.com/p/imagem/sistema-nervoso/sistema-nervoso-periferico/>. Acesso em 13 jun 2013.

CERQUEIRA, D.A. **Determinação de um novo valor para a entalpia de fusão do cristal perfeito de acetato de celulose**. 2006. 70 f. Dissertação de Mestrado (Pós-graduação em Química), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

CHANDRA, R.; RUSTGI, R. *Biodegradable polymers. Progress in Polymer Science*, vol. 23, pp. 1273-1335, 1998.

CHARLES, D.F.; GNANAMOORTHY, R.; RAVINDRAN, P. *Rolling contact fatigue behavior polyamide clay reinforced nanocomposite – Effect of load and speed. Wear*, v. 269, p. 565-571, 2010.

CHIONO, V.; VOZZI, G.; VOZZI, F.; SALVADORI, C.; DINI, F.; CARLUCCI, F.; ARISPICI, M.; BURCHIELLI, S.; DI SCIPIO, F.; GEUNA, S.; FORNARO, M.; TOS, P.; NICOLINO, S.; AUDISIO, C.; PERROTEAU, I.; CHIARAVALLOTI, A.; DOMENICI, C.; GIUSTI, P.; CIARDELI, G. *Melt-extruded guides for peripheral nerve*

regeneration. Part I: Poly(ϵ -caprolactone). *Biomed Devices*, v. 11, p. 1037-1059, 2009.

CHRISSAFIS, K.; ANTONIADIS, G.; PARASKEVOPOULOS, K.M.; VASSILIOU, A.; BIKIARIS, D.N. *Comparative study of the effect of different nanoparticles on the mechanical properties and thermal degradation mechanism of in situ prepared poly(ϵ -caprolactone) nanocomposites*. *Composite Science and Technology*, v. 67, p. 2165-2174, 2007.

CHUNG, T.W.; YANG, M.C.; TSENG, C.C.; SHEU, S.H.; WANG, S.S.; HUANG, Y.Y. e CHEN, S.D. *Promoting regeneration of peripheral nerves in-vivo using new PCL-NGF/Tirofiban nerve conduits*. *Biomaterials*, v. 32, p. 734-743, 2011.

COERT, J.H. *Pathophysiology of nerve regeneration and nerve reconstruction in burned patients*. *Burns*, v. 36, p. 593-598, 2010.

CUI, Z.; NELSON, B.; PENG, Y.; LI, K.; PILLA, S.; LI, W.; TURNG, L.; SHEN, C. *Fabrication and characterization of injection molded poly(ϵ -caprolactone) and poly(ϵ -caprolactone)/hydroxiapatite scaffolds for tissue engineering*. *Materials Science and Engineering C*, v. 32, p. 1674-1681, 2012.

CUNHA, C.; PANSEIR, S. e ANTONINI, S. *Emerging nanotechnology approaches in tissue engineering for peripheral nerve regeneration*. *Nanomedien: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 7, p. 50-59, 2011.

DA SILVA, F.M. **Desenvolvimento, caracterização e estudo pré-clínico de dispositivos implantáveis biocompatíveis baseados no polímero poli (ϵ -caprolactona)**. 2011. 156f. Tese de Doutorado (Tecnologia Nuclear – Aplicações), Universidade de São Paulo, São Paulo.

DALY, W.T.; YAO, L.; ABU-RUB, M.T.; O'CONNELL, C.; ZEUGOLIS, D.I.; WINDEBANK, A.J. e PANDIT, A.S. *The effect of intraluminal contact mediated guidance signals on axonal mismatch during peripheral nerve repair*. *Biomaterials*, v.-, p. 1-12, 2012.

DAUD, M.F.B.; PAWAR, K.C.; CLAEYSSSENS, F.; RYAN, A.J.; HAYCOCK, J.W. *An aligned 3D neuronal-glial co-culture model for peripheral nerve studies*. *Biomaterials*, v. 33, p. 5901-5913, 2012.

DI SUMMA, P.G.; KALBERMATTEN, D.F.; PRALONG, E.; RAFFOUL, W.; KINGHAM, P.J.; TERENGHI, G. *Long-term in vivo regeneration of peripheral nerves through bioengineered nerve grafts. Neuroscience*, vol. 81, p. 278-291, 2011.

DIBAN, N.; HAIMI, S.; VERSTEEG, L.B.; TEIXEIRA, S.; MIETTINEN, S.; POOT, A.; GRIJPM, D.; STAMATIALLIS, D. *Development and characterization of poly(ϵ -caprolactone) hollow fiber membranes for vascular tissue engineering. Journal of Membrane Science*, v. 438, p. 29-37, 2013.

DITTEL, Gernod. **Materiais absorvíveis: prós e contras. Produção e aplicação de produtos médicos bioabsorvíveis.**

DOMINGOS, E.; PEREIRA, T.M.C.; DE CASTRO, E.V.R.; ROMÃO, W.; DE SENA, G.L.; GUIMARÃES, R.C.L. **Monitorando a degradação da poliamida 11 (PA 11) via espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR).** *Polímeros*, v. 23, p. 37-41, 2013.

DOMINGOS, M.; INTRANUOVO, F.; GLORIA, A.; GRISTINA, R.; AMBROSIO, L.; BÁRTOLO, P.J.; FAVIA, P. *Improved osteoblast cell affinity on plasma-modified 3-D extruded PCL scaffolds. Acta Biomaterialia*, v. 9, p. 5997-6005, 2013.

DUBOVY, P.; JANCÁLEK, R.; KUBEK, T. *Role of inflammation and cytokines in peripheral nerve regeneration. Int Rev Neurobiol*, v. 108, p. 173-206, 2013.

FAJARDO, A.R.; LOPES, L.C.; CELEARE, A.O.; BRITTA, E.A.; NAKAURA, C.V.; RUBIRA, A.F.; MUNIZ, E.C. *Silver sulfadiazine loaded chitosan/chondroitin sulfate films for a potential wound dressing application. Materials Science and Engineering C*, v. 33, p. 588-595, 2013.

FLEMING, R.R.; PARDINI, L.C.; ALVES, N.P.; BRITO JUNIOR C.A.R.; SALES, R.C.M.; MARQUES, V.G. **Avaliação de blendas de PAN/polímeros biodegradáveis por calorimetria.** *Revista Matéria*, v. 17, p. 909-918, 2012.

FU, Q.; HUE, J.; LI, S. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs promote axon regeneration via RhoA inhibition. The Journal of Neuroscience*, v. 27, p. 4154-4164, 2007.

GÁMEZ SAZO, R.E.; MAENAKA, K.; GU, W.; WOOD, P.M.; BUNGE, M.B. *Fabrication of growth factor- and extracellular matrix-loaded, gelatin-based scaffolds and their biocompatibility with Schwann cells and dorsal root ganglia.* **Biomaterials**, v. 33, p. 8529-8539, 2012.

GARDYNE, S.J.; MUCALO, M.R.; RATHBONE, M.J. The application of co-melt-extruded poly(ϵ -caprolactone) as a controlled release drug delivery device when combined with novel bioactive drug candidates: Membrane permeation and Hanson dissolution studies. **Results in Pharma Sciences**, v. 1, p. 80-87, 2011.

GHIZONI, M.F.; BERTELLI, J.A.; GRALA, C.G.; DA SILVA, R.M. *The anabolic steroid nandrolone enhances motor and sensory functional recovery in rat median nerve repair with long interpositional nerve grafts.* **Neurorehabil neural repair**, v. 27, p. 269-276, 2013.

GILES, H.F.; WAGNER, J.R.; MOUNT, E.M. **Extrusion – The Definitive Processing Guide and Handbook**. New York: William Andrew 2005, 542 p.

GOFFIN, A.L.; RAQUEZ, J.M.; DUQUESNE, E.; SIQUEIRA, G.; HABIBI, Y.; DUFRESNE, A.; DUBOIS, PH. *Poly(ϵ -caprolactone)based nanocomposites reinforced by surface-grafted cellulose nanowhiskers via extrusion processing: Morphology, rheology and thermo-mechanical properties.* **Polymer**, v. 52, p. 1532-1538, 2011.

GOMES, A.C.O.; SOARES, B.; OLIVEIRA, M.G.; PARANHOS, C.M. **Comportamento sob fluência em elastômeros termoplásticos vulcanizados baseados em poliamida 6 e borracha nitrílica.** *Polímeros: ciência e Tecnologia*, vol. 19, p. 196-201, 2009.

GORNAU, G.; KRISHNAJI, S.T.; KINAHAN, M.E.; GIESA, T.; WONG, J.Y.; KAPLAN, D.L.; BUEHLER, M.J. *A review of combined experimental and computational procedures for assessing biopolymer structure-process-property relationships.* **Biomaterials**, v. 33, p. 8240-8255, 2012.

GRYCZKE, A.; SCHMINKE, S.; MANIRUZZAMAN, M.; BECK, J.; DOUROMIS, D. *Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion.* **Colloids and Surface B: Biointerfaces**, v. 86, p. 275-284, 2011.

GU, X.; DING, F.; YANG, Y.; LIU, J. *Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration. **Progress in Neurobiology***, vol. 93, p. 204-230, 2011.

GUO, B.; SUN, Y.; WISTRAND, A.F.; MUSTAFA, K.; ALBERTSSON, A.C. *Electroactive porous tubular scaffolds with degradability and non-cytotoxicity for neural tissue regeneration. **Acta Biomaterialia***, v. 8, p. 144-153, 2012.

GUTIERRES, M., LOPES, M., HUSSAIN, N., CABRAL, A., ALMEIDA, L., SANTOS, J. **Substitutos ósseos: Conceitos gerais e estado actual**. Arquivos de Medicina, 19(4):153-162 ISSN 0871-3413 ArquiMed, 2006.

HAUG, A.; BARTELS, A.; KOTAS, J.; KUNESCH, E. *Sensory recovery 1 year after bridging digital nerve defects with collagen tubes. **Recovery after implantation of nerve tubes***, vol. 38, p. 90-97, 2013.

HOMMINGA, D.; GODERIS, B.; DOLBANYA, I.; GROENICKX, G. *Crystallization behavior of polymer/montmorillonite nanocomposites. PartII. Intercalated poly(3-caprolactone)/montmorillonite nanocomposites. **Polymer***, v. 47, p. 1620-1629, 2006.

HSU, S.; CHAM, S.; CHIANG, C.; CHEN, C.C.; JIANG, C. *Peripheral nerve regeneration using a microporous polylactic acid asymmetric conduit in a rabbit long-gap sciatic nerve transection model. **Biomaterials***, v. 32, p. 3764-3775, 2011.

HSU, S.H.; CHAN, S.H.; CHIANG, C.M.; CHEN, C.C.C.; JIANG, C.F. *Peripheral nerve regeneration using a microporous polylactic acid asymmetric conduit in a rabbit long-gap sciatic nerve transection model. **Biomaterials***, vol. 32, p. 3764-3775, 2011.

HSU, S.H.; KUO, W.C.; CHEN, Y.T.; YEN, C.T.; CHEN, Y.F.; CHEN, K.S.; HUANG, W.C.; CHENG, H. *New nerve regeneration strategy combining laminin-coated chitosan conduits and stem cell therapy. **Acta Biomaterialia***, v. 9, p. 6606-6615, 2013.

HSU, S.H.; LU, P.S.; NI, H.C.; SU, C.H. *Fabrication and evaluation of microgrooved polymers as peripheral nerve conduits. **Biomed Microdevices***, v. 9, p. 665-674, 2007.

HU, J.J.; CHAO, W.C.; LEE, P.Y.; HUANG, C.H. *Construction and characterization of na electrospun tubular scaffold for small-diameter*

tissue engineered vascular grafts: a scaffold membrane approach. Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials, v.- p. – “article in press”, 2012.

ICHIARA, S.; INADA, Y.; NAKAMURA, T. Artificial nerve tubes and their application for repairs of peripheral nerve injury: na update of currente concepts. *Injury - International Journal of the Care of the Injured*, v. 3954, p. 529-539, 2008.

JIANG, S.; J, X.; AN, L.; JIANG, B. Crystallization behavior of PCL in hybrid confined environment. *Polymer*, v. 42, p. 3901 – 3907, 2001.

KAFI, A.A.; MAGNIEZ, K.; FOX, B.L. Effect of manufacturing process on the flexural, fracture toughness, and thermo-mechanical of bio-composites. *Composites: Part A*, v. 42, p. 993-999, 2011.

KANUNGO, I.; FATHIMA, N.; RAO, J.; NAIR, B. Influence of PCL on the material properties of collagen based biocomposites and in vitro evaluation of drug release. *Materials Science and Engineering C*, v. 33, p. 4651-4659, 2013.

KASUMI, R.; TERAMOTO, Y.; NISHIO, Y. Structural characterization of poly(ϵ -caprolactone)-grafted cellulose acetate and butyrate by solid-state ^{13}C NMR, dynamicmechanical, and dielectric relaxation analyses. *Polymer*, v. 52, p. 5912-5921, 2011.

KELLY, C.A.; MURPHY, S.H.; LEEKE, G.A.; HOWDLE, S.M.; SHAKESHEFF, K.M.; JENKINS, M.J. Rheological studies of polycaprolactone in supercritical CO_2 . *European Polymer Journal*, v. 49, p. 464-470, 2013.

KHAN, I.A.; ANJUM, K.; ALI, M.S.; DIN, K. A comparative study of interaction of ibuprofen with biocompatible polymers. *Colloids and Surfaces B: Bionterfaces*, v. 88, p. 72-77, 2011.

KLAUSS, P. Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármacos fabricados por sinterização seletiva a laser. Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

KUMAR, S.; SATAPATHY, B.K.; PATNAIK, A. Thermo-mechanical correlations to erosion performance of short glass/carbon fiber reinforced vinyl ester resin hybrid composites. *Computational Materials Science*, v. 60, p. 250-260, 2012.

LABIB, M.E.; BRUMLIK, C.J.; STOODLEY, P.; DUKHIN, S.S.; DAVIDSON, T. e TABANI, Y. *The long-term release of antibiotics from monolithic nonporous polymer implants for use as tympanostomy tubes. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 354, p. 331-337, 2010.

LABIDI, S.; AZEMA, N.; PERRIN, D.; LOPEZ-CUESTA, J.M. *Organo-modified montmorillonite/poly(ϵ -caprolactone) nanocomposites prepared by melt intercalation in a twin-screw extruder. Polymer Degradation and Stability*, v. 95, p. 382-388, 2010.

LABUSCHAGNE, P.W.; KAZARIAN, S.G.; SADIKU, R.E. *Supercritical CO₂ – assisted preparation of ibuprofen-loaded PEG-PVP complexes. The journal of Supercritical fluids*, v. 57, p. 190-197, 2011.

LEE, B.K.; JU, Y.M.; CHO, J.G.; JACKSON, J.D.; LEE, S.J.; ATALA, A.; YOO, J.J. *End-to-side neurorrhaphy using an electrospun PCL/collagen nerve conduit for complex peripheral motor nerve regeneration. Biomaterials*, v. 33, p. 9027-9036, 2012.

LIU, L.X.; RASHID, A.; MARZIANO, I.; WHITE, E.T.; HOWES, T.; LITSTER, J.D. *Flowability of binary mixtures of commercial and reprocessed ibuprofen through high shear wet milling (HSWM) with lactose. Advanced Powder Technology*, v. 23, p. 454-458, 2012.

LOPES, F.R.P.; FRATTINI, F.; MARQUES, S.A.; ALMEIDA, F.M.; CAMPOS, L.C.M.; LANGONE, F.; LORA, S.; BOROJEVIC, R.; MARTINEZ, A.M.B. *Transplantation of bone-marrow-derived cells into a nerve guide resulted in transdifferentiation into Schwann cells and effective regeneration of transected mouse sciatic nerve, Micron*, v. 41, p. 783-790, 2010.

LUCAS, E.F.; SOARES, B.G.; MONTEIRO, E. **Caracterização de Polímeros**. 366f. E-papers: Rio de Janeiro, 2001.

MA, M.S.; VAN DAM, G.; MEEK, M.; BODDEKE, E.; COPRAY, S. *In vivo bioluminescent imaging of schwann cells in a poly(DL-lactide- ϵ -caprolactone) nerve guide. Muscle Nerve*, v. 40, p. 867-871, 2009.

MADDURI, S.; SUMMA, P.; PAPALOIZOS, M.; KALBERMATTEN, D.; GANDER, B. *Effect of controlled co-delivery of synergistic neurotrophic factors on early nerve regeneration in rats. Biomaterials*, v. 31, p. 8402-8409, 2010.

MALLICK, S.; PRADHAN, S.K.; CHANDRAN, M.; ACHARYA, M.; DIGDARSINI, T.; MOHAPATRA, R. *Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. Results in Pharma Science*, v.1 , p. 1-10, 2011.

MANGINDAAN, D.; CHEN, C.T.; WANG, M.J. *Integrating sol-gel with cold plasmas modified porous polycaprolactone membranes for the drug-release os silver-sulfadiazine and ketoprofen. Applied Surface Science*, v. 262, p. 114-119, 2012.

MATSUI, M. **Correlações entre estrutura química, super-estrutura macromolecular e morfologia das blendas e redes poliméricas a base de quitina e poliuretano.** 2007, 136f. (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia, área de Engenharia e Ciência dos Materiais. Universidade Federal do Paraná. Curitiba.

MCDONALD, D.S.; CHENG, C.; MARTINEZ, J.A.; ZOCHODNE, D.W. *Regenerative arrest of inflamed peripheral nerves: role of nitric oxide. Neuroreport*, v. 18, p. 1635-1640, 2007.

MENEGHETTI, L.C.; GARCEZ, M.R.; SILVA FILHO, L.C.P.; GASTAL, F.P.S.L. **Resistência a fadiga de polímeros reforçados com fibras de aramida, vidro e carbono.** Engenharia Estudo e Pesquisa, v. 10, p. 15-22, 2010.

MIDDLETON, J.C.; TRIPTON A.J. *Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. Biomaterials*, v. 21, p. 2335-2346, 2000.

NARAYANAN, D.; GEENA, M.G.; MTECH; LAKSHMI, H.; MTECH, M.K.; SHANTIKUMAR, N.; MENON, D. *Poly-(ethylene glycol) modified gelatin nanoparticles for sustained delivery of the anti-inflammatory drug Ibuprofen-Sodium: An in vitro and in vivo analysis. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* Article in press, 2013.

NI, H.C.; LIN, Z.Y.; HSU, S.H.; CHIU, I.M. *The use of air plasma in surface modification os peripheral nerve conduits. Acta Biomaterialia*, v. 6, p. 2066-2076, 2010.

NICHTERWITZ, S.; HOFFMANN, N.; HAJOSCH, R.; OERHOFFNER, S.; SCHLOSSHAUER, B. *Bioengineered glial strands for nerve regeneration. Neuroscience Letters*, vol. 484, p. 118-122, 2010.

OLIVEIRA, J.T.; ALMEIDA, F.M.; BIANCALANA, A.; BAPTISTA, A.F.; TOMAZ, M.A.; MELO, P.A.; MARTINEZ, A.M.B. *Mesenchymal stem cells in a polycaprolactone conduit enhance median-nerve regeneration, prevent decrease of creatine phosphokinase levels in muscle, and improve functional recovery in mice.* **Neuroscience**, vol. 170, p. 1295-1303, 2010.

ONER, M.; YETIZ, E.; AY, E.; UYSAL, U. *Ibuprofen release from porous hydroxyapatite tablets.* **Ceramics International**, v. 37, p. 2117-2125, 2011.

PANADERO, J.A.; VIKINGSSON, L.; GOMEZ RIBELLES, J.L.; SENCADAS, V.; LANCEROS-MENDEZ, S. *Fatigue prediction in fibrin poly- ϵ -caprolactone macroporous scaffolds.* **Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 28, p. 66-61, 2013.

PANT, H.R.; NEUPANE, M.P.; PANT, B.; PANTHI, G.; OH, H.; LEE, M.H.; KIM, H.Y. *Fabrication of highly porous poly (ϵ -caprolactone) fibers for novel tissue scaffold via water-bath electrospinning.* **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 88, p. 587-592, 2011.

PAQUET, O.; KROUT, M.; BRAS, J.; THILEMANS, W.; BELGACEM, M. *Surface modification of cellulose by PCL grafts.* **Acta Materialia**, v. 58, p. 792-801, 2010.

PATEL, P.P., VASQUEZ, S.A., GRANICK, M.S., RHEE, S.T. *Topical Antimicrobials in Pediatric Burn Wound Management.* **The journal of cranio facial surgery**, v.19, p.913-922, 2008.

PATEL, S.K.; LAVASANIFAR, A.; CHOI, P. *Molecular dynamics study of the encapsulation capability of a PCL-PEO based block copolymer for hydrophobic drugs with different spatial distributions of hydrogen Bond donors and acceptors.* **Biomaterials**, v. 31, p. 1780-1786, 2010.

PERKIN ELMER. **FTIR spectroscopy. Technical Note.** [2005]. Disponivel em: www.perkinelmer.com. Acesso em: 17 jun. 2013.

PEROGLIO, M.; GREMILLARD, L.; GAUTHIER, C.; CHAZEAU, L.; VERRIER, S.; ALINI, M. e CHEVALIER, J. *Mechanical properties and cytocompatibility of poly(ϵ -caprolactone)-infiltrated biphasic calcium phosphate scaffoldas bimodal pore distribuition.* **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 4369-4379, 2010.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticas e multiparticulados.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 43, p. 491-502, 2007.

PIERUCCI, A. **Influencia dos polímeros poli caprolactona (PCL) e poli L-ácido láctico (PLLA), sobre a expressão de componentes da membrana basal de células de Schwann *in vitro* e *in vivo*.** 2007. 187 f. Tese de Doutorado (Biologia Celular e Estrutural), Universidade de Campinas, Campinas.

PORTAL EDUCAÇÃO. **Sistema de Liberação de Fármacos.** [2009]. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/7566/sistema-de-liberacao-de-farmacos>. Acesso em: 15 mai.2013.

PRADO DA SILVA, M.H. **Apostila de Biomateriais.** 2003.

PUBCHEM SUBSTANCE. **Ibuprofen.** [2012] Disponível em: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary>. Acesso em: 02 fev.2013.

PUENTE-ALONSO, C.; PÍ-FOLGUERA, J.; SÁNCHEZ-FLO, R.; BERENGUER-SÁNCHEZ, A.; ROS-MUNNE, V. *Repair of nerve injuries in the forearm using a silicone tube. Long-term clinical results.* **Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología**, vol. 55, p. 79-84, 2011.

PUGA, A.M.; RICO, A.R.; MAGARINOS, B.; LORENZO, C.A e CONCHEIRO, A. *Hot melt poly-ε-caprolactone/poloxamine implantable matrices for sustained delivery of ciprofloxacin.* **Acta Biomaterialia**, v. 8, p. 1507-1518, 2012.

RAAD, I.I.; MOHAMED, J.A.; REITZEL, R.A.; JIANG, Y.; DVORAK, T.L.; GHANNOUM, M.A.; HACHEM, R.Y.; CHAFTARI, A.M. *The prevention of biofilms colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes.* **Biomaterials**, v. 32, p. 2689-2694, 2011.

RAGONHA, A.C.O., FERREIRA, E., ANDRADE, D., ROSSI, L. A. **Avaliação microbiológica de coberturas com Sulfadiazina de Prata a 1%, utilizadas em queimaduras.** Revista Latino Americana de Enfermagem, v.13, p.514–521, 2005.

RAIMONDO, S.; FORNARO, M.; TOS, P.; BATTISTON, B.; GIACOBINI-ROBECCHI, M.G.; GEUNA, S. *Perspectives in regeneration and tissue engineering of peripheral nerves*. **Annals of Anatomy**, v. 193, p. 334-340, 2011.

REZGUI, F.; SWISTEK, M.; HIVER, J.M.; SELL, G.G.; e SADOUN, T. *Deformation and damage upon stretching of degradable polymers (PLA and PCL)*. **Polymer**, v. 46, p. 7370-7385, 2005.

ROBERT, C.; SUNEEL, K.; GUPTAB, G.; GUPTAB, S. *Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS*), an advanced oral delivery form*. **Current Medical Research and Opinion**, vol 22, p. 1879-1892, 2006.

ROZIAK, J.M.; JANIK, I.; KADLUBOWSKI, S.; KOZICKI, M.; KUJAWA, P. STASICA, P; ULANSKI, P. **Radiation formation of hydrogels for biomedical applications**, [1999]. Disponível em: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1324_web.pdf#page=10. Acesso em: 08 de março de 2010.

RUNGE, M.B.; DADSETAN, M.; BALTRUSAITIS, J.; KNIGHT, A.M.; RUESINK, T.; LAZCANO, E.A.; LU, L.; WINDEBANK, A.J. e YASZEMSKI, M.J. *The development of electrically conductive polycaprolactone fumarate-polypyrrole composite materials for nerve regeneration*. **Biomaterials**, v. 31, p. 5916-5926, 2010.

SANANDAJI, N.; OVASKAINEN, L.; GUNNEWIEK, M.K.; VANCISO, G.J.; HEDENQVIST, M.S.; YU, S.; ERIKSSON, L.; ROTH, S.V.; GEDDE, U.W. *Unusual crystals of poly(ϵ -caprolactone) by unusual crystallization: The effects of rapid cooling and fast solvent loss on the morphology crystal structure and melting*. **Polymer**, v. 54, p. 1497-1503, 2013.

SHIKINAMI, Y., OKUNO, M. *Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-lactide (PLLA): Part I. Basic characteristics*. **Biomaterials**, vol. 20, pp. 859-877, 1999.

SIBILIA, F. **Resorbable PCL meshes ibuprofen – loaded for orbital floor repair**. 2013. 105f. Monografia (Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica), Politecnico de Milano, Milão.

SIGMA-ALDRICH. **Product specification.** Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/Graphics/COFAInfo/SigmaSAPQM/SPEC/440744>. Acesso em 01 Jan. 2013.

SIMÕES, Marcelo Simoni. **Desenvolvimento e Estudo *in vitro* de Implante Biorreabsorvível em Poli (L-lactídeo) (PLLA) para Artrose de Coluna Lombar.** 2007. (Dissertação de Mestardo), Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Porto Alegre. Dissertação.

SIQUEIRA, R. Lesões nervosas periféricas: uma revisão. **Revista Neurocienc**, v. 15, p. 226-233, 2007.

SMITH, R. **Biodegradable Polymers for industrial applications.** 531f. CRC Press: Washinton, 2005.

SOUSA, E.E. **Análise do comportamento em fadiga do poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF).** 2011, 59 f. Trabalho de conclusão de curso (Engenharia de Materiais). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

SQUILLANTE, E.; YE, Z. *The development and scale-up of biodegradable polymeric nanoparticles loaded with ibuprofen.* **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 422, p. 75-80, 2013.

SU, H.; CHEN, H.; DÍAS, A.; CASAS, M.T.; PUIGGALÍ, J.; HOSKINS, J.N.; GRAYSON, S.M.; PÉREZ, R.A.; MÜLLER, A.J. *New insights on the crystallization and melting of cyclic PCL chains on the basis of a modified Thomson-Gibbs equation.* **Polymer**, v. 54, p. 846-859, 2013.

SUN, H.; MEI, L.; SONG, C.; CUI, X.; WANG, P. *The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant.* **Biomaterials**, v. 27, p. 1735-1740, 2006.

SUN, Y.; PENG, Y.; CHEN, Y.; SHUKLA, A. J. *Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems.* **Advanced Drug Delivery Reviews** v. 55, p. 1201-1215, 2003.

SURESH, S. **Fatigue of Materials** 2.ed. Cambridge, p.219-25, 1998.

TA INSTRUMENTS. Dynamical Mechanical Analyzer [2013]. Disponível em: <http://www.tainstruments.com/pdf/literature/TA284.pdf>. Acesso em 17 jun 2014.

THOMAS, V.; DONAHOE, T.; NYAIRO, E.; DEAN, D.R.; VOHRA, Y.K. *Electrospinning of Biosyn[®]- based tubular conduits: Structural, morphological and mechanical characterizations*. *Acta Biomaterialia*, v. 7, p. 2070-2079, 2011.

USP. **The United States Pharmacopeia**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention: 30 ed, 2007.

VALENCE, S.; TILLE, J.C.; GILIBERTO, J.P.; MROWCZYNSKI, W.; GURNY, R.; WALPOTH, B.H.; MOLLER, M. *Advantages of bilayered vascular grafts for surgical applicability and tissue regeneration*. *Acta Biomaterialia*, v. 8, p. 3914-3920, 2012.

VALENCE, S.; TILLE, J.C.; MUGNAI, D.; MROWCZYNSKI, W.; GURNY, R.; MOLLER, M.; WALPOTH, B.H. *Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model*. *Biomaterials*, v. 33, p. 38-47, 2012.

VAZ, J.H.P.A. **Estuda da viabilidade de incorporação dos fármacos Ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre (II)**. 2012, 103 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação em Química), Universidade de São Paulo, São Paulo.

VERT, M.; LI, M. S.; SPENLEHAUER, G. & GUERIN, P. *Journal of Materials Science*, vol. 3, p.432, 1992.

VIEIRA, A.C.; VIEIRA, J.C.; FERRA, J.M.; MAGALHÃES, F.D.; GUEDES, R.M. e MARQUES, A.T. *Mechanical study of PLA-PCL fibers during in vitro degradation*. *Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*, v. 4, p. 451-460, 2011.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, p. 51-64, 2010.

VILLMOW, T.; KRETZCHMAR, B. e POTSCHKE, P. *Influence of screw configuration, residence time, and specific mechanical energy in twin-screw extrusion of polycaprolactone/multi-walled carbon nanotube composites*. *Composites Science and Technology*, v. 70, p. 2045-2055, 2010.

VOLKMER, T. M. **Obtenção e caracterização de hidroxiapatita porosa pelo método *gelscasting* de espumas para uso como implantes.** 2006, 139f. (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

WANG, C.Y.; ZHANG, K.H.; FAN, C.Y.; MO, X.M.; RUAN, H.J.; LI, F.F. *Aligned natural-synthetic polyblend nanofibers for peripheral nerve regeneration.* **Acta Biomaterialia**, v. 7, p. 634-643, 2011.

WANG, L.; LUGITO, G.; WOO, E.M.; WANG, Y. *Phase behavior, polymorphism and spherulite morphology in poly(1,4-butylene adipate) interacting with two structurally similar acrylic polymers.* **Polymer**, v. 53, p. 3815-3826, 2012.

WEBSTER, C.R.L. **Farmacologia clínica**, 168f. 1ed. ROCA: São Paulo, 2005.

WILLIAMS, D.F. *On the mechanisms of biocompatibility.* **Biomaterials**, vol.29, pp. 2941-2953, 2008.

WILLIAMSON, B.R.; KRISHNASWAMY, A.E.; TONELLI, A.E. *Physical properties of poly(ϵ -caprolactone) coalesced form its α -cyclodextrin inclusion compound.* **Polymer**, v. 52, p. 4517-4527, 2011.

WISE, S.G.; BYROM, M.J.; WATERHOUSE, A.; BANNON, P.G.; NG, M.C.K.; WEISS, A.S. *A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties.* **Acta Biomaterialia**, v. 7, p. 295-303, 2011.

WOODRUFF, M.A.; HUTMACHER, D.W. *The return of a forgotten polymer-Polycaprolactone in the 21st century.* **Progress in Polymer Science**, v. 35, p. 1217-1256, 2010.

YANG, H.; SUN, M.; ZHOU, P. *Investigation of water diffusion in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) by generalized two-dimensional correlation ATR-FTIR spectroscopy.* **Polymer**, v. 50, p. 1533-1540, 2009.

YAO, L.; RUIER, G.C.W.; WANG, H.; KNIGHT, A.M.; SPINNER, R.J.; YASZEMSKI, M.J.; WINDEBANK, A.J.; PANDIT, A. *Controlling dispersion of axonal regeneration using a multichannel collagen nerve conduit.* **Biomaterials**, v. 31, p. 5789-5797, 2010.

YAO, Z.; WU, D.; CHEN, C.; ZHANG, M. Creep behavior of polyurethane nanocomposites with carbon nanotubes. ***Composites: Part A***, v. 50, p.65-72, 2013.

YUCEL, D.; KOSE, G.T.; HASIRCI, V. *Polyester based nerve guidance conduit design*. ***Biomaterials***, v. 31, p. 1596-1603, 2010.

ZEPON, K.M. **Fabricação por extrusão de dispositivos poliméricos para liberação de antibiótico visando aplicações médicas**. 2011, 132 f. Dissertação de Mestrado (Ciência e Engenharia de Materiais), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

ZHANG, X.F.; COUGHLAN, A.; O'SHEA, H.; TOWLER, M.R.; KEHOE, S. e BOYD, D. *Experimental composite guidance conduits for peropheral nerve repair: Na evaluation of íon release*. ***Materials Science and Engineering C***, v. 32, p. 1654-1663, 2012.

ZHANG, X.F.; O'SHEA, H.; KEHOE, S.; BOYD, D. *Time-dependent evaluation of mechanical properties and in vitro cytocompatibility of experiemtnal composite-based nerve guidane conduits*. ***Journal of Mechanical Behaviour of Biomedical Materials***, v. 4, p. 1266-1274, 2011.

ZOCHODNE, D.W. **Neurobiology of peripheral nerve regeneration**. 318f. 1 ed. CAMBRIDGE: Canadá, 2008.

7. APÊNDICE A - DESENVOLVIMENTO DE TUBOS DE PCL E PCL/IBP COM RANHURAS GUIA PARA CRESCIMENTO CELULAR

A1. Projeto e fabricação rápida de ferramental para obtenção de tubos ranhurados

Fazendo parte dos objetivos principais do trabalho, a fabricação de dispositivos tubulares com ranhuras direcionais no seu interior consistiu no segundo desafio proposto. Após a análise de algumas alternativas para fabricação direta destas ranhuras, verificou-se que a melhor alternativa seria adaptar a matriz utilizada modificando o componente interno conhecido como torpedo. Este é responsável por dispersar o material vindo do canhão e torná-lo na sua extremidade, um tubo. Como o material ainda plastificado escoava entre a superfície interna da matriz e externa do torpedo (ou inserto), a fabricação de um torpedo com estrias sobressalentes na sua porção final proporcionaria o formato interno desejado.

A proposta inicial consistiu no projeto 3D de geometrias favoráveis para aplicação, construção dos conceitos pela técnica de prototipagem rápida, testes das mesmas e posterior obtenção de um torpedo metálico obtido pelo processo de usinagem.

A2. Alternativas de projeto e modelos 3D

Avaliando as possibilidades de modificação da geometria do torpedo, decidiu-se modificar apenas a extremidade superior do torpedo, principalmente por ser uma região reta, criando um ambiente restrito para passagem do material. Isso aumentaria a chance de reprodução fiel dos detalhes fabricados.

O espaço entre o diâmetro externo do torpedo e interno da matriz é de 1,25mm. A fabricação de um torpedo estriado implicaria em perda de parte desta espessura dando lugar as saliências a serem projetadas com diferentes alturas. Os modelos foram obtidos com auxílio do software SolidWorks 2011 disponível no campus Caçador do Instituto Federal de Santa Catarina.

Foram modelados torpedos com 4 diferentes alturas das estrias e duas diferentes larguras. A Tabela A1 sumariza o dimensional dos torpedos projetados. Na sequência cada modelo foi construído com filetes de diferentes larguras (1 e 2mm) para efeito de comparação.

Tabela A1- Dimensões principais para os torpedos projetados para análise.

	Diâmetro da base do torpedo* (mm)	Diâmetro do topo do torpedo* (mm)	Altura dos filetes (mm)
Modelo A	7,85	8,10	0,25
Modelo B	7,85	8,35	0,50
Modelo C	7,85	8,60	0,75
Modelo D	7,85	8,80	0,95

* O diâmetro da base do torpedo refere-se à medição na base do filete e o diâmetro de topo considera a altura total do filete.

A Figura A1 apresenta respectivamente o modelamento tridimensional dos torpedos com filetes de 2,0 e 1,0 mm de largura.

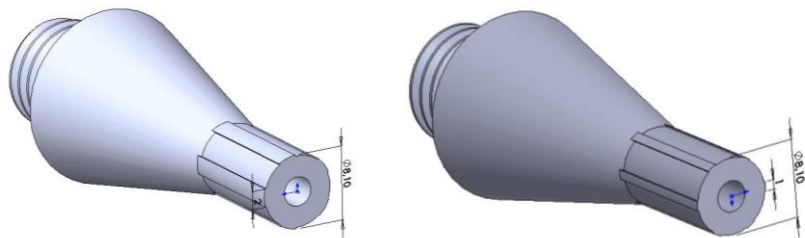


Figura A1 - Modelamento 3D dos torpedos com estrias de 2mm e 1mm de largura (AUTORIA PRÓPRIA).

A3. Etapas de construção utilizando técnica de manufatura aditiva

Posteriormente, os torpedos modelados foram convertidos para o formato stl e fabricados em equipamento de prototipagem rápida V-Flash da 3D systems disponível no laboratório de processamento do curso técnico em plásticos do IF-SC câmpus Caçador. A impressão tridimensional foi selecionada devido à disponibilidade do equipamento.

Para construção, cada modelo foi fabricado com uma réplica visando um maior número de amostras para realização de testes preliminares. A Figura A2 apresenta uma vista isométrica dos torpedos posicionados sob a plataforma virtual de fabricação. O posicionamento dos mesmos foi obtido com auxílio de ferramenta própria do programa que mantém os componentes em locais com menor possibilidade de alteração da espessura de camada.

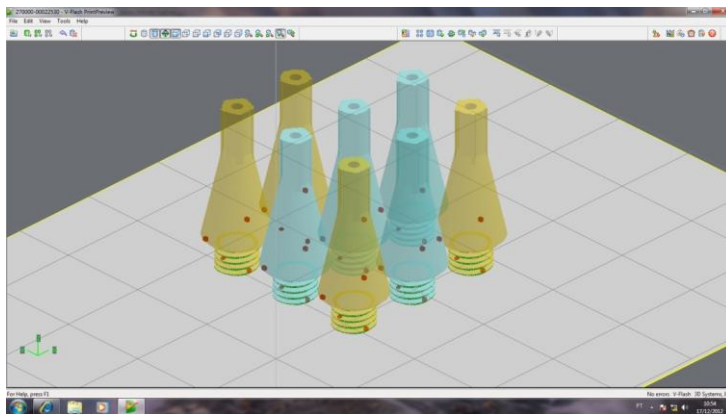


Figura A2 - Vista isométrica da plataforma de construção dos torpedos (AUTORIA PRÓPRIA).

Um ponto que merece atenção durante a fabricação de componentes utilizando técnicas de manufatura aditiva é a localização dos pontos de suporte para construção dos modelos. Como os mesmos devem ser extraídos posteriormente, o posicionamento pode danificar detalhes importantes do componente. Neste caso optou-se pela construção a partir da rosca de fixação até a extremidade superior onde se encontram os filetes. Uma vez que os filetes apresentam dimensões reduzidas, qualquer ponto que causasse dano ao mesmo inviabilizaria sua utilização. A Figura A3 destaca os locais (pontos em vermelho) onde foram inseridos os pinos de suporte.

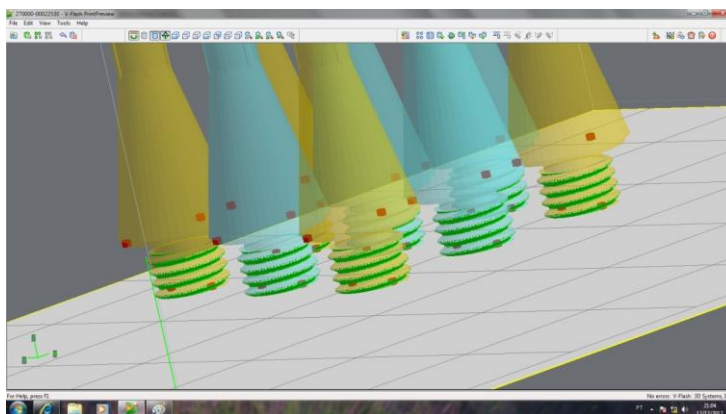


Figura A3 - Imagem dos modelos com destaque para as regiões de colocação de suporte (áreas em verde e pontos vermelhos) (AUTORIA PRÓPRIA).

A4. Avaliação dos torpedos fabricados por manufatura aditiva

Para fins de comprovação da eficácia dos componentes, os mesmos foram construídos com diferentes alturas dos filetes, os quais: 0,25; 0,50; 0,75 e 0,95mm. Nesta seção serão expostas apenas imagens dos torpedos com filetes de maior altura. O equipamento de prototipagem demonstrou dificuldades na reprodução dos detalhes inseridos, fazendo com que os torpedos com 0,25 e 0,50mm de altura de filete fossem descartados do teste.

Na Figura A4 vê-se em destaque a região de interesse do estudo do torpedo com filetes de 2,0 mm de largura.

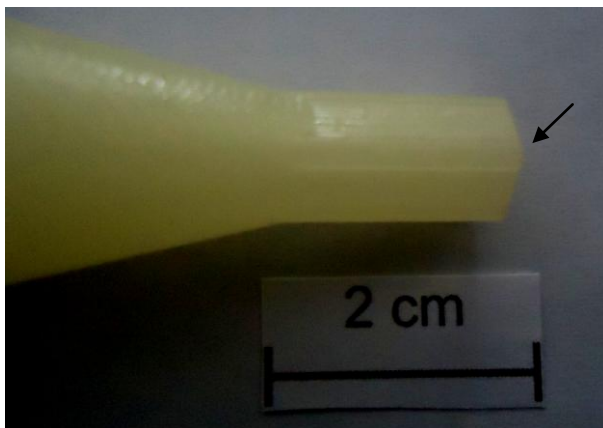


Figura A4 - Destaque da porção modificada durante o projeto, com filetes de 2mm de largura (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura A5 apresenta uma vista de topo do torpedo com filetes de maior altura, com largura de 2,0 mm.



Figura A5 - Vista de topo de um torpedo com filetes fabricados com 2 mm de largura (AUTORIA PRÓPRIA).

Para filetes com 1mm de largura, mesmo com altura de 0,95 mm, percebe-se ainda uma dificuldade na visualização dos mesmos (Figura A6 Figura A7).

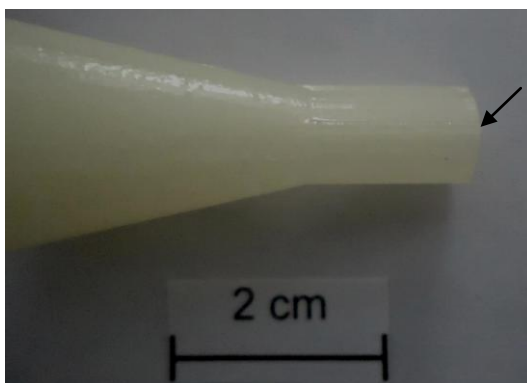


Figura A6 - Destaque da porção modificada durante o projeto, com filetes de 1mm de largura (indicado pela seta preta) (AUTORIA PRÓPRIA).

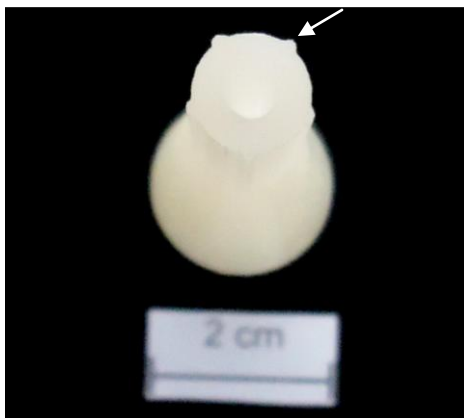


Figura A7 - Vista de topo de um torpedo fabricado com filetes de 1mm de largura (indicado pela seta branca) (AUTORIA PRÓPRIA).

A5. Testes de montagem e obtenção de amostras ranhuradas

De posse do cabeçote de extrusão, teve início a etapa de montagem e ajuste dos torpedos prototipados. A Figura A8 apresenta uma imagem comparando o torpedo original com o obtido por prototipagem rápida. Percebe-se a boa reprodução dimensional do mesmo, deixando a desejar somente a região da rosca que gerou problemas na montagem.



Figura A8 - Imagem comparativa entre torpedo de aço (Direita) e obtido em resina a base de epóxi (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura A9 mostra o cabeçote de extrusão desmontado e limpo, com a inserção do torpedo a ser utilizado como teste para obtenção dos tubos ranhurados internamente. É importante ressaltar que durante a montagem foi necessária a colocação de lubrificante, além de rosqueamento progressivo a fim de reconstituir o perfil da rosca e obter um bom ajuste com as demais partes.



Figura A9 - Partes do cabeçote de extrusão com o torpedo prototipado já colocado (AUTORIA PRÓPRIA).

Mesmo com três tentativas de colocação e ajuste de torpedos distintos, nenhum deles demonstrou ser capaz de gerar amostras que possibilitassem visualização do aparecimento das ranhuras. A fabricação dos torpedos pela técnica de prototipagem rápida foi importante para visualização dos detalhes e comparação in loco com o torpedo de aço, mas devido à temperatura elevada e principalmente pressão gerada no interior do canhão os mesmos romperam antes de iniciar a extrusão dos tubos. Uma imagem de um dos torpedos totalmente danificado após teste é apresentada na Figura A10.

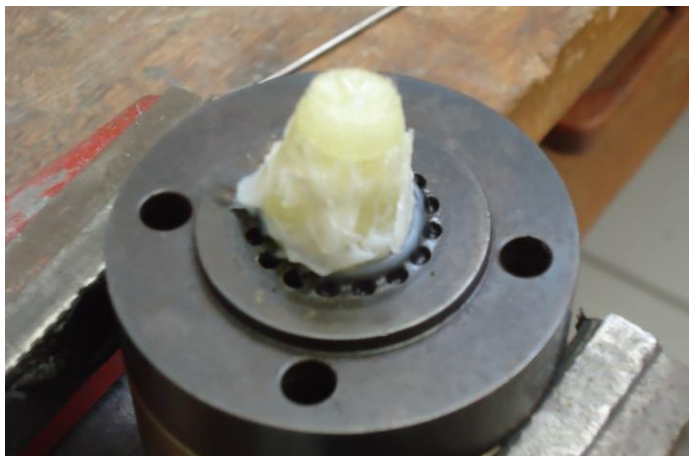


Figura A10 - Imagem do torpedo totalmente danificado após o teste (AUTORIA PRÓPRIA).

Cabe ressaltar que os torpedos fabricados para este estudo de caso não desempenharam adequadamente sua função como produto devido a técnica/material utilizados. Existem diversas outras técnicas que utilizam materiais de maior resistência mecânica e térmica, porém, estas não se encontravam a disposição.

A6. Fabricação de torpedos metálicos

Tomada a decisão de fabricar torpedos metálicos devido às pressões exercidas pelo processo de extrusão, deu-se início a simulação das etapas necessárias para fabricação dos mesmos. A usinagem total do componente foi dividida em três etapas. A primeira foi um desbaste dos tarugos metálicos realizado em torno mecânico convencional. As etapas subsequentes de pré-acabamento e acabamento foram realizadas em um centro de usinagem CNC. Toda usinagem foi desenvolvida no laboratório de usinagem e pneumática do câmpus Caçador do Instituto Federal de Santa Catarina.

Durante a etapa de pré-acabamento, destinada a remover uma camada significativa do material do cone e da extremidade ranhurada, utilizou-se uma fresa esférica de 4 mm com corpo inteiriço em metal duro. Cabe ressaltar que já nesta primeira etapa da usinagem em equipamento CNC a região do cone já obteve as dimensões e acabamento final.

A próxima e última etapa a ser simulada foi o acabamento. Neste, utilizou-se uma fresa de topo reto de 1,5 mm capaz de reproduzir na extremidade do torpedo os ressaltos necessários. A Figura A11 apresenta a região que sofreu nova intervenção da ferramenta, bem como o caminho percorrido pela mesma durante a remoção da última porção de material (acabamento). As roscas foram confeccionadas posteriormente à usinagem do corpo principal com o auxílio de um cossinete.

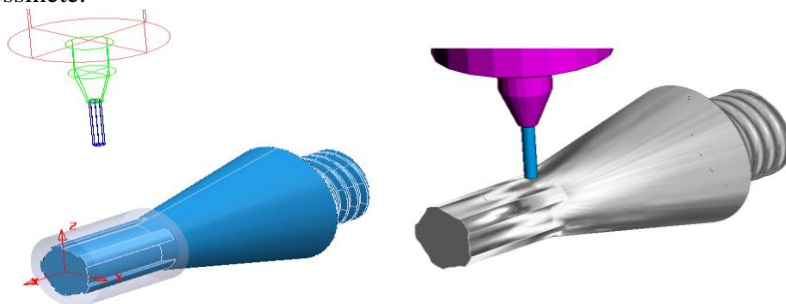


Figura A11 - Simulação e caminho percorrido pela ferramenta na etapa de acabamento (AUTORIA PRÓPRIA).

Foram realizadas a simulação e programação de dois tipos de torpedos distintos, ambos de acordo com a seleção realizada a partir dos modelos prototipados. Assim, optou-se pela usinagem de um modelo com filetes de 2 mm de largura e outro com filetes de 1mm de largura, ambos com mesma altura (8,8 mm). A Figura A12 apresenta a sequência de usinagem utilizada neste estudo de caso. As imagens mostram como material o bronze, porém, cabe ressaltar que o alumínio também foi utilizado. Torpedos usinados com ambos os materiais proporcionaram um interessante comparativo em termos do acabamento final, uma vez que foram utilizadas variáveis semelhantes durante a usinagem.



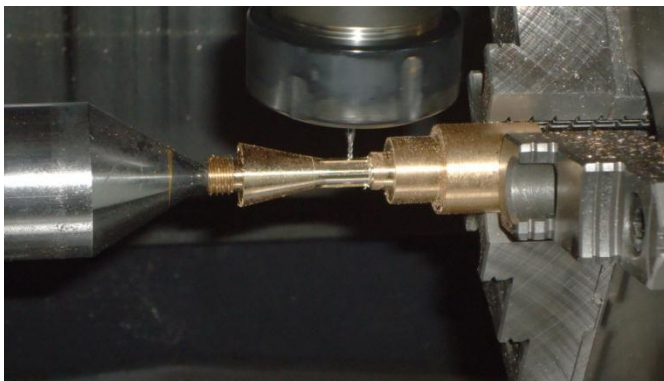


Figura A12 - Sequencia de usinagem proposta para obtenção dos torpedos usinados (AUTORIA PRÓPRIA).

O primeiro torpedo a ser usinado foi com filetes de 2,0 mm de largura e o material selecionado foi o alumínio devido a maior adequação deste em relação a usinabilidade do equipamento utilizado. A Figura A13 destaca duas imagens de perfil do torpedo obtido em alumínio. Destaca-se o bom acabamento da superfície, além da reprodução da rosca para encaixe na matriz original. Ao final realizou-se a furação do mesmo, sendo que esta ocorreu em dois passes, o primeiro iniciando pela extremidade superior até a região mediana e o outro com início pela porção inferior (lado da rosca).



(a)



(b)

Figura A13 - Imagens de perfil do torpedo fabricado em alumínio (AUTORIA PRÓPRIA).

Como segunda geometria obteve-se um torpedo com filetes de menor largura (1,0mm) e mesma altura que o anterior. O material usinado foi o bronze, pois como se trata de um estudo de caso, decidiu-se verificar as características de usinagem e acabamento final dos produtos. A Figura A14 apresenta imagens dos torpedos fabricados em bronze, destacando novamente setores principais como a rosca e cabeça ranhurada.



Figura A14 - Imagens de perfil do torpedo fabricado em bronze (AUTORIA PRÓPRIA).

A7. Teste para obtenção de tubos ranhurados

O próximo passo após a usinagem dos torpedos ranhurados com diferentes geometrias, consistiu na adaptação dos mesmos no cabeçote de extrusão convencionalmente utilizado nos outros testes. Inicialmente realizou-se o processamento de PEAD com índice de fluidez semelhante à policaprolactona. Após os devidos ajustes, configurou-se o equipamento com parâmetros médios relativos ao projeto fatorial (20 rpm e 130 °C), para fabricação de amostras com PCL/IBP. Optou-se pelo uso do Ibuprofeno na mistura, pois nas amostras fabricadas previamente, verificou-se uma condição mais desfavorável quando do seu uso.

Primeiramente o torpedo de bronze com filetes de 1,0 mm de largura foi utilizado. O segundo teste empregou o torpedo fabricado em alumínio com filetes de 2,0 mm de largura.

Iniciando a discussão dos resultados referentes aos tubos extraídos a partir do teste realizado com o torpedo de bronze, avaliou-se primeiramente a temperatura da massa polimérica logo abaixo da saída do cabeçote de extrusão. Esta temperatura pode ser considerada mediana e passível de exploração de uma provável técnica para inserção de materiais proteicos, como um meio de cultura por exemplo. De acordo com KELLY (2013), um empecilho na utilização da PCL com a incorporação de drogas sensíveis ao calor é a sua alta viscosidade quando fundida, requerendo temperaturas acima de 140 °C para processamento. Assim, a obtenção de tubos com temperaturas de saída da matriz da ordem de 80 °C, se tornam interessantes ao prosseguimento de testes com o intuito de inserir materiais em temperaturas que não ocorra degradação. Para o equipamento em questão, estes podem ser inseridos pelo orifício de ar comprimido, sendo injetados através de um tubo isolado termicamente por exemplo. O material passaria ileso pela matriz e chegaria ao interior do tubo com suas características mantidas, possibilitando a obtenção de um componente com: material bioreabsorvível, fármaco (ou outro componente particulado) disperso em suas paredes, ranhuras internas que facilitem e/ou direcionem o crescimento axonal e por fim substâncias com fatores de crescimento celular para ampliar a funcionalidade do produto.

A Figura A15 apresenta uma compilação com diferentes imagens de seção transversal de tubos de PCL com Ibuprofeno. A letra (a) apresenta uma visualização geral do tubo obtido. As imagens identificadas com as letras (b) e (c) foram obtidas mediante fratura criogênica dos tubos. Em relação à forma, percebe-se um grande desvio de circularidade se comparado aos tubos obtidos com torpedos convencionais. Grande parte desta discrepância ocorreu durante o resfriamento dos mesmos, à medida que os tubos se afastavam do cabeçote. A partir da superfície de fratura vista em detalhes, não se detectou aumento de porosidade (d), permanecendo uma microestrutura bastante compacta. Nas imagens longitudinais dos tubos (e, f e g), percebe-se boa regularidade da estrutura bem como a visualização de pequenas estrias geradas pela geometria do torpedo.

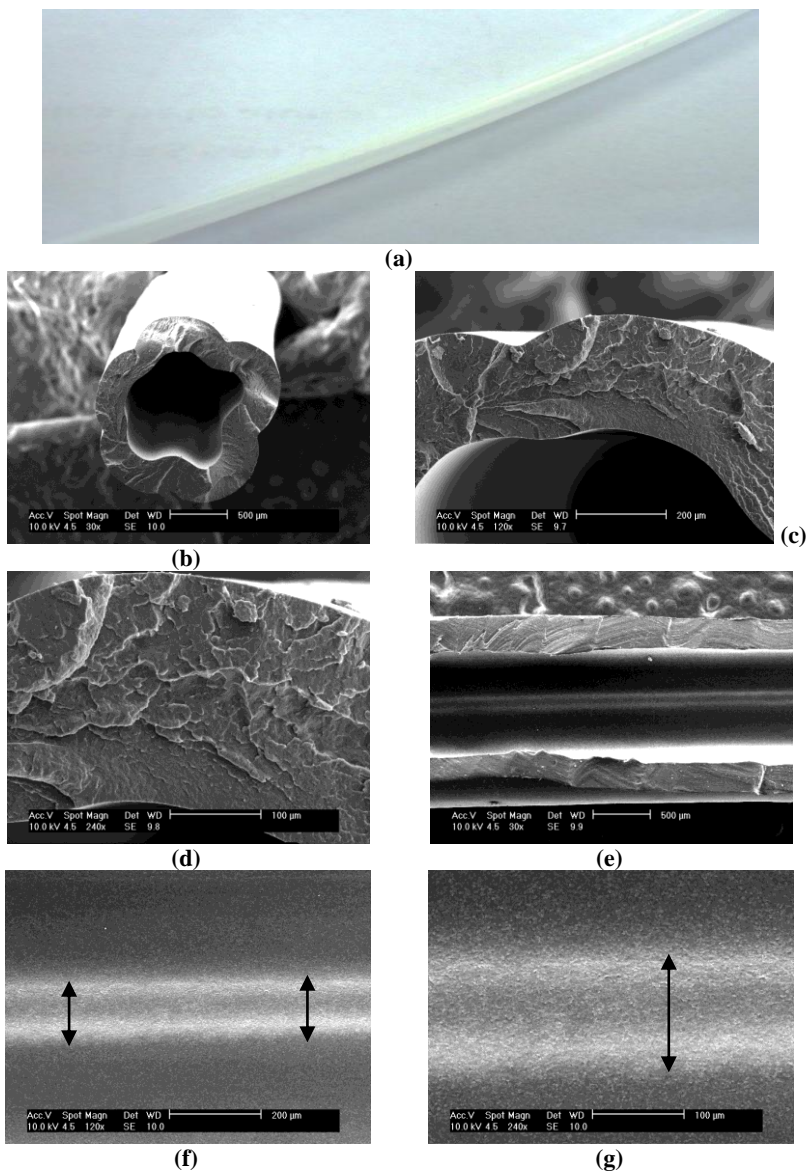


Figura A15 - Imagens dos tubos ranhurados fabricados em PCL. Tubo logo após a extrusão. Perfil da seção transversal do tubo após fratura criogênica (b) e (c), detalhe da superfície fraturada (d), corte longitudinal do tubo em aumentos crescentes evidenciando a superfície ranhurada (e), (f) e (g) (AUTORIA PRÓPRIA).

Com maiores detalhes, a Figura A16, apresenta as ranhuras bem como suas dimensões obtidas. As imagens sugerem uma boa regularidade da largura das ranhuras. A largura média obtida por meio do software do próprio microscópio eletrônico foi de 140 μm .

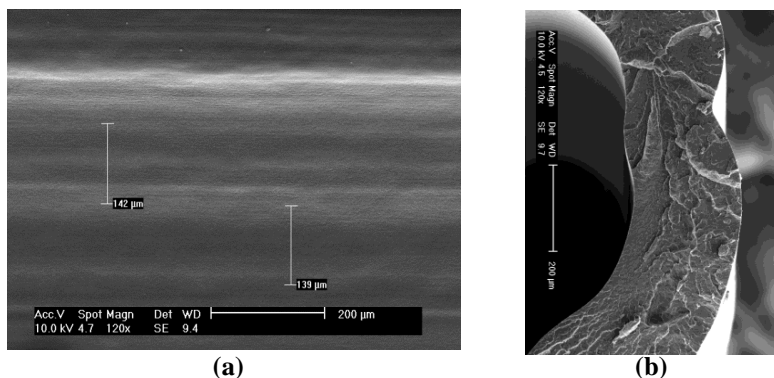


Figura A16 - Imagem da região interna dos tubos destacando suas ranhuras (a). Vista frontal da seção de um tubo indicando o local das ranhuras (b) (AUTORIA PRÓPRIA).

A Figura A17 destaca a textura da superfície interna dos tubos de PCL com Ibuprofeno. De modo geral percebe-se uma superfície com certa rugosidade. Para a aplicação pretendida, estas estruturas podem atuar como pontos de ancoramento e proliferação de células de crescimento, favorecendo sobremaneira o emprego destes tubos para cirurgias visando à regeneração de nervos periféricos.

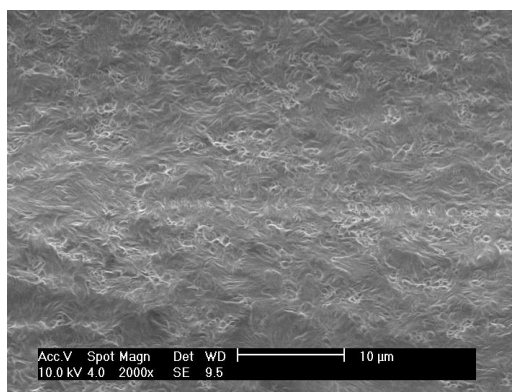


Figura A17 - Textura da superfície interna dos tubos. Aumento de 2000X (AUTORIA PRÓPRIA).